

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092345 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.15

(51) Int. Cl. C07D 211/22 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.29

(54) ПИПЕРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ  
МЕНИНА

(31) 62/650,777; 62/740,549

(72) Изобретатель:

(32) 2018.03.30; 2018.10.03

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

(33) US

(86) PCT/US2019/024729

(87) WO 2019/191526 2019.10.03

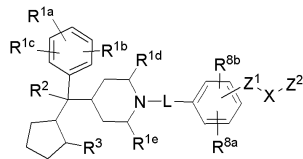
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МИЧИГАН (US)

(57) Изобретение обеспечивает соединения, представленные формулой I



I,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, L, X, Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> имеют значения, определенные в описании изобретения. Настоящее изобретение также обеспечивает соединения формулы I для применения для лечения состояния или расстройства, реагирующего на ингибирование менина, такого как рак.

A1

202092345

202092345

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564743EA/55

### ПИПЕРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕНИНА

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### Область, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее раскрытие обеспечивает соединения в качестве ингибиторов менина и терапевтические способы лечения состояний и заболеваний, где ингибирование менина обеспечивает пользу.

##### Предшествующий уровень техники

[0002] Лейкоз смешанного происхождения (MLL) представляет собой протоонкоген, который первоначально был обнаружен в сайте хромосомных транслокаций при лейкозах человека. Из-за хромосомных транслокаций MLL сливается с более чем 40 различными белками-партнерами, давая разнообразный набор химерных слитых белков. Белок MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая ковалентно модифицирует хроматин и является мутированным в некоторых подвидах острого лейкоза. Многие из партнеров по слиянию постоянно активируют новые эффекторные транскрипционные свойства MLL, которые часто коррелируют с его онкогенным потенциалом в животных моделях острого лейкоза. MLL обычно связывается с группой высококонсервативных кофакторов с образованием макромолекулярного комплекса, который включает менин, продукт гена-супрессора опухоли MEN1. Ген MEN1 является мутированным в наследственных и спорадических эндокринных опухолях.

[0003] Менин вовлечен в разнообразную сеть белок-белковых взаимодействий. Cierpicki and Grembecka, *Future Med. Chem.* 6:447-462 (2014). Сверхэкспрессия менина приводит к ингибированию Ras-трансформированных клеток. Менин взаимодействует с факторами транскрипции JunD и NF-κB и подавляет их активацию транскрипции генов. Исследования этих взаимодействующих белков предполагают, что менин проявляет свои эффекты преимущественно через ингибирующие эффекты на транскрипцию. Но альтернативная возможность состоит в том, что менин опосредует свои эффекты через транскрипционную активацию генов-мишеней. Кроме того, менин взаимодействует с RPA2, компонентом связывающего одноцепочечную ДНК белка, вовлеченного в репарацию и репликацию ДНК. Менин также взаимодействует с FANCD2, ядерным белком, который играет решающую роль в поддержании стабильности генома с продуктом гена рака молочной железы 1 (Vreal).

[0004] Механизмы, посредством которых менин, не имеющий значительной гомологии с другими белками, действует как супрессор опухоли, полностью не изучены. Менин играет роль в регулировании клеточной пролиферации, поскольку мыши с Men1-нокаутом демонстрируют повышенную пролиферацию в нейроэндокринных тканях, понижающая модуляция менина в эпителиальных клетках увеличивает пролиферацию, а фибробласты с Men1-нокаутом пролиферируют быстрее, чем клетки дикого типа, как

было определено включением тритий-меченного тимидина. Клетки MEN1 также обладают повышенной чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам. Менин взаимодействует с промоторами генов HOX.

[0005] Некоторые онкогенные слитые белки MLL стабильно связываются с менином посредством высокоаффинного взаимодействия, которое требуется для инициации MLL-опосредованного лейкемогенеза. Менин необходим для поддержания MLL-ассоциированной, но не индуцируемой другими онкогенами, миелоидной трансформации. Острая генетическая абляция менина приводит к реверсии экспрессии гена Нох, опосредованной MLL-менин промотор-ассоциированными комплексами, и, в частности, устраняет задержку дифференцировки и онкогенные свойства MLL-трансформированных лейкозных бластов.

[0006] MLL слитые белки, являющиеся следствием приобретенных генетических aberrаций, трансформируют гемопоэтические клетки посредством двух альтернативных механизмов, либо путем конститутивной активности транскрипционного эффектора, либо путем индукции принудительной димеризации и олигомеризации MLL. Оба механизма приводят к неадекватной экспрессии подгруппы генов HOX, особенно HOXA9, устойчивая экспрессия которого является характерной особенностью MLL лейкозов человека.

[0007] Менин взаимодействует с активаторами транскрипции, например, sc-Myb, MLL1, SMAD 1,3,5, Рem, Runx2, Hlx9, ER, PPAR $\gamma$ , рецептором витамина D, репрессорами транскрипции, например, JunD, Sin3A, HDAC, EZH2, PRMT5, NF $\kappa$ B, Sirt1, CHES1, клеточными сигнальными белками, например АКТ, SOS1/GEF,  $\beta$ -катенин, SMAD 1,3,5, NF $\kappa$ B и другими белками, например, клеточного цикла: RPA2, ASK; ДНК-репарации: FANCD2; клеточной структуры: GFAP, виментен, NMMHCIIA, IQGAP1; Другими: HSP70, CHIP ("белки, взаимодействующие с менином"), участвующими в регуляции транскрипции генов и клеточной сигнализации. Matkar, *Trends в Biochemical Sciences* 38: 394-402 (2013). Таргетирование взаимодействий менина, например менин-MLL взаимодействия, малыми молекулами представляет собой привлекательную стратегию для разработки новых противоопухолевых средств. См., например, Cierpicki and Grembecka, *Future Med. Chem.* 6:447-462 (2014); He *et al.*, *J. Med. Chem.* 57:1543–1556 (2014); и Borkin *et al.*, *Cancer Cell* 27:589-602 (2015).

[0008] Малые молекулы, которые нарушают взаимодействие MLL и менина, раскрыты в патентах США №№ 9212180 и 9216993; и патентных заявках США №№ 2011/0065690; 2014/0275070; 2016/0045504; и 2016/0046647. Пептиды, которые нарушают взаимодействие MLL и менина, раскрыты в патентной заявке США № 2009/0298772.

[0009] Существует потребность в новых средствах, например малых молекулах, для лечения рака и других заболеваний, реагирующих на ингибирование менина.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0010] В одном аспекте настоящее раскрытие обеспечивает пиперидины и родственные аналоги, представленные любой одной или несколькими из формул I-XXXI

ниже, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, вместе именуемые в настоящей заявке "соединения по изобретению". Соединения по изобретению являются ингибиторами менина и, таким образом, являются полезными в лечении заболеваний или состояний, где ингибирование менина обеспечивает терапевтическую пользу для пациента.

[0011] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ необратимого ингибирования менина у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по изобретению.

[0012] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способы лечения состояния или заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению пациенту, например человеку, нуждающемуся в этом. Заболевание или состояние, которое лечится путем ингибирования менина, представляет собой, например, рак, например лейкоз, хроническое аутоиммунное расстройство, воспалительное состояние, пролиферативное расстройство, сепсис или вирусную инфекцию. Также обеспечиваются способы предотвращения пролиферации нежелательных пролиферирующих клеток, таких как рак, у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению субъекту, имеющему риск развития состояния, характеризующегося нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению уменьшают пролиферацию нежелательных клеток путем индукции апоптоза и/или дифференциации в этих клетках.

[0013] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ ингибирования менина у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по изобретению.

[0014] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению и эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель.

[0015] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает композицию, включающую соединение по изобретению и эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении заболеваний или состояний, где ингибирование менина обеспечивает пользу, *например* рака.

[0016] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает композицию, включающую: (a) соединение по изобретению; (b) второе терапевтически активное средство; и (c) необязательно эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель.

[0017] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает соединение по изобретению для применения в лечении заболевания или состояния, представляющего интерес, например рака.

[0018] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, например рака.

[0019] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает набор, включающий соединение по изобретению и, необязательно, упакованную композицию, включающую второе терапевтическое средство, полезное для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению для лечения заболевания или состояния, например рака.

[0020] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способы получения соединений по изобретению.

[0021] Должно быть понятно, что как представленное выше краткое описание, так и следующее подробное описание являются только иллюстративными и разъясняющими, а не ограничивающими изобретение в том виде, как оно заявлено.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

[0022] Фиг. 1 представляет масс-спектрограмму Аро белка менина.

[0023] Фиг. 2 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 5 после инкубации в течение ночи.

[0024] Фиг. 3 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 7 после инкубации в течение ночи.

[0025] Фиг. 4 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 9 после инкубации в течение 1 часа.

[0026] Фиг. 5 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 12 после инкубации в течение 1 часа.

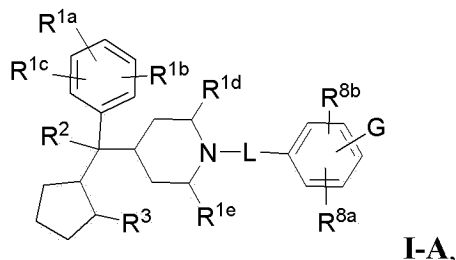
[0027] Фиг. 6 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 20 после инкубации в течение 1 часа.

[0028] Фиг. 7 представляет масс-спектрограмму белка менина+Соед. № 24 после инкубации в течение 1 часа.

### **Подробное описание изобретения**

[0029] Соединения по изобретению являются ингибиторами менина. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению ковалентно связываются с менином и ингибируют его функцию.

[0030] В одном варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I-A:



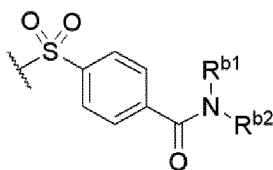
[0031] и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

[0032]  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидрокси, amino,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

[0033]  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$

алкила;

[0034] G выбран из группы, состоящей из  $-Z^1-X-Z^2$ , циано, и



[0035]  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$  и  $-CH_2R^{a11}$ ;

[0036] при условии, что, когда  $R^2$  представляет собой  $-CN$ , тогда

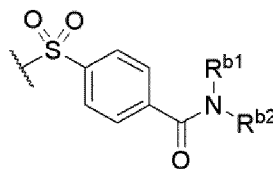
[0037] (1)  $Z^2$  представляет собой  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ; и  $R^{13a}$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; или

[0038] (2)  $Z^1$  представляет собой  $-CF_2-$ ; или

[0039] (3) X представляет собой X-11;

[0040]  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-NHC(=O)R^5$  и  $-NHC(=O)CH=CH_2$ ;

[0041] при условии, что, когда  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)CH=CH_2$ , тогда G



выбран из группы, состоящей из циано и

[0042]  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_1-C_6$  алкила,

[0043]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-4$  алкила и  $R^{a1}$ ; или

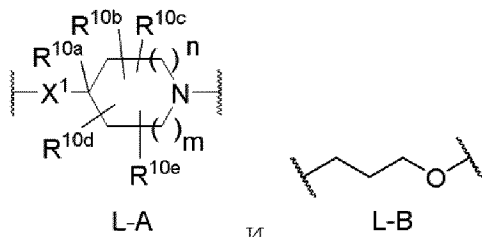
[0044]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с образованием 4-8-членного необязательно замещенного гетероцикло;

[0045]  $R^{a1}$  представляет собой  $-C(=O)R^{a2}$ ;

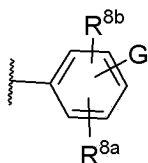
[0046]  $R^{a2}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила и  $C_1-C_4$  алкокси;

[0047]  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_1-4$  алкокси и  $C_1-4$  алкила;

[0048] L выбран из группы, состоящей из:



[0049] где атом азота L-A или атом кислорода L-B связан с



[0050]  $X^1$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$  и  $-C(=O)-$ ; или

[0051]  $X^1$  отсутствует;

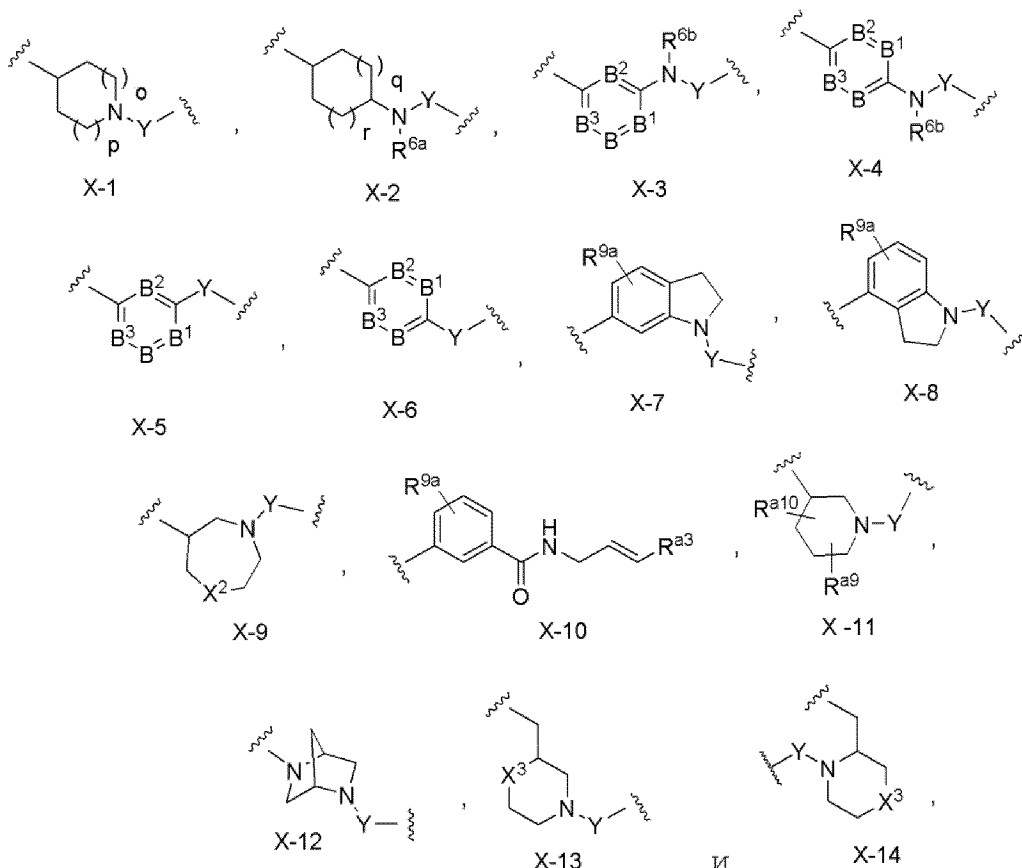
[0052]  $n$  и  $m$  независимо имеют значение 0, 1, 2 или 3;

[0053]  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, гидроксид,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $R^{a8}$ ;

[0054]  $R^{10d}$  и  $R^{10e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и гидроксид; или

[0055]  $R^{10d}$  и  $R^{10e}$  взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием оксо, т.е.  $-C(=O)-$ ;

[0056]  $X$  выбран из группы, состоящей из:



[0057] где  $Y$  связан с  $Z^2$ ; или

[0058]  $X$  отсутствует;

[0059]  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $=CR^{9a}$ - и  $=N-$ ,

[0060] при условии, что по меньшей мере один из  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $=CR^{9a}$ .

- [0061] Y выбран из группы, состоящей из -C(=O)- и -S(=O)<sub>2</sub>-;
- [0062] R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила;
- [0063] o, p, q и r каждый независимо имеет значение 0, 1, 2 или 3;
- [0064] Z<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из -S(=O)<sub>2</sub>- и -CF<sub>2</sub>-;
- [0065] Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -C(R<sup>13a</sup>)=C(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>), -C≡CR<sup>13d</sup>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I и R<sup>a4</sup>;
- [0066] R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и R<sup>a6</sup>;
- [0067] каждый R<sup>9a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, (амино)алкила, -N(R<sup>14a</sup>)(R<sup>14b</sup>) и C<sub>1-4</sub> алкокси;
- [0068] R<sup>11a</sup> и R<sup>11b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; или
- [0069] R<sup>11a</sup> и R<sup>11b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;
- [0070] R<sup>12a</sup> и R<sup>12b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; или
- [0071] R<sup>12a</sup> и R<sup>12b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;
- [0072] R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup> и R<sup>13d</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, C<sub>1-4</sub> алкила, (амино)алкила и R<sup>a7</sup>;
- [0073] R<sup>14a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; и
- [0074] R<sup>14b</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub> алкила и (амино)алкила; или
- [0075] R<sup>14a</sup> и R<sup>14b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членный необязательно замещенный гетероцикло;
- [0076] R<sup>a3</sup> выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонил, алкилсульфонил и циклоалкилсульфонил;
- [0077] R<sup>a4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH=CH-R<sup>a5</sup>;
- [0078] R<sup>a5</sup> выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонила, алкилсульфонила и циклоалкилсульфонила;
- [0079] R<sup>a6</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксидалкила и (амино)алкила;
- [0080] R<sup>a7</sup> представляет собой гидроксидалкил;
- [0081] R<sup>a8</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил;
- [0082] R<sup>a9</sup> выбран из группы, состоящей из фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила;
- [0083] R<sup>a10</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила;
- [0084] R<sup>a11</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил;
- и
- [0085] X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -O-, -CH<sub>2</sub>- и -N(R<sup>a12</sup>)-;



[0086]  $R^{a12}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a13}$ ;

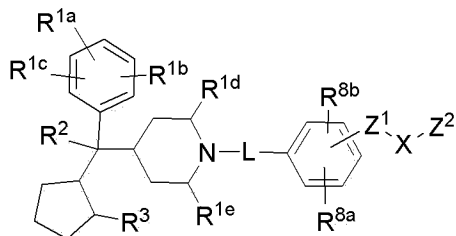
[0087]  $R^{a13}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси и amino;

[0088]  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-CH_2-$  и  $-N(R^{a14})-$ ;

[0089]  $R^{a14}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a15}$ ; и

[0090]  $R^{a15}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси и amino.

[0091] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I:



I,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

[0092]  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, amino,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

[0093]  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

[0094]  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$  и  $-CH_2R^{a11}$ ;

[0095] при условии, что, когда  $R^2$  представляет собой  $-CN$ , тогда

[0096] (1)  $Z^2$  представляет собой  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ; и  $R^{13a}$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (amino)алкила; или

[0097] (2)  $Z^1$  представляет собой  $-CF_2-$ ;

[0098]  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  и  $-NHC(=O)R^5$ ;

[0099]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и  $R^{a1}$ ; или

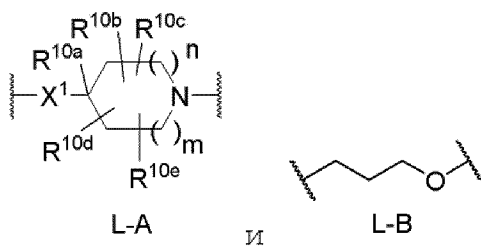
[0100]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с образованием 4-8-членного необязательно замещенного гетероцикло;

[0101]  $R^{a1}$  представляет собой  $-C(=O)R^{a2}$ ;

[0102]  $R^{a2}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$  алкила и  $C_1$ - $C_4$  алкокси;

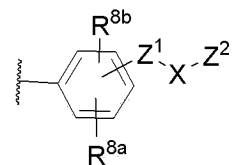
[0103]  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  алкила;

[0104] L выбран из группы, состоящей из:



и

;



[0105] где атом азота L-A или атом кислорода L-B связан с ;

[0106]  $X^1$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$  и  $-C(=O)-$ ; или

[0107]  $X^1$  отсутствует;

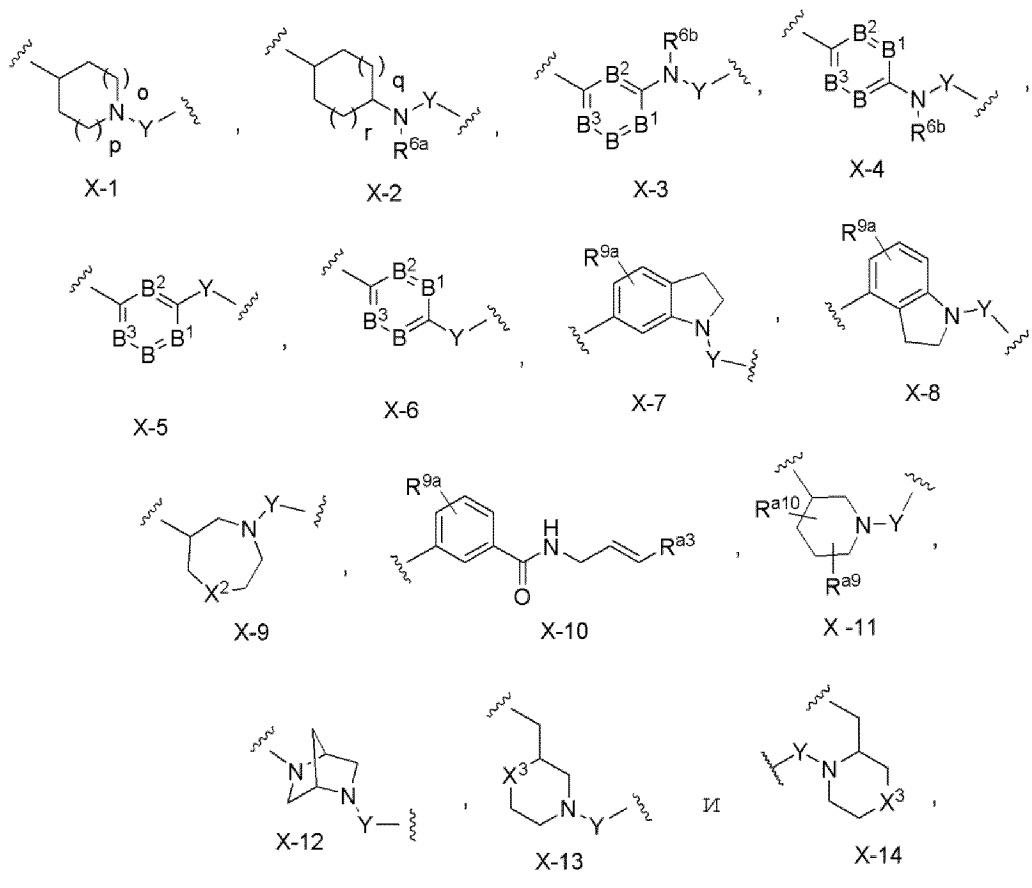
[0108]  $n$  и  $m$  независимо имеют значение 0, 1, 2 или 3;

[0109]  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, гидроксид,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $R^{a8}$ ;

[0110]  $R^{10d}$  и  $R^{10e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и гидроксид; или

[0111]  $R^{10d}$  и  $R^{10e}$  взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием оксо, т.е.  $-C(=O)-$ ;

[0112]  $X$  выбран из группы, состоящей из:



[0113] где  $Y$  связан с  $Z^2$ ; или

[0114]  $X$  отсутствует;

[0115]  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $=CR^{9a}$ - и  $=N-$ ,

[0116] при условии, что по меньшей мере один из  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $=CR^{9a}$ -.

- [0117] Y выбран из группы, состоящей из -C(=O)- и -S(=O)<sub>2</sub>-;
- [0118] R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила;
- [0119] o, p, q и r каждый независимо имеет значение 0, 1, 2 или 3;
- [0120] Z<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из -S(=O)<sub>2</sub>- и -CF<sub>2</sub>-;
- [0121] Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -C(R<sup>13a</sup>)=C(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>), -C≡CR<sup>13d</sup>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I и R<sup>a4</sup>;
- [0122] R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и R<sup>a6</sup>;
- [0123] каждый R<sup>9a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, (амино)алкил, -N(R<sup>14a</sup>)(R<sup>14b</sup>) и C<sub>1-4</sub> алкокси;
- [0124] R<sup>11a</sup> и R<sup>11b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; или
- [0125] R<sup>11a</sup> и R<sup>11b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;
- [0126] R<sup>12a</sup> и R<sup>12b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; или
- [0127] R<sup>12a</sup> и R<sup>12b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;
- [0128] R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup> и R<sup>13d</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, C<sub>1-4</sub> алкила, (амино)алкила и R<sup>a7</sup>;
- [0129] R<sup>14a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub> алкила; и
- [0130] R<sup>14b</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub> алкила и (амино)алкила; или
- [0131] R<sup>14a</sup> и R<sup>14b</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членный необязательно замещенный гетероцикло;
- [0132] R<sup>a3</sup> выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонила, алкилсульфонила и циклоалкилсульфонила;
- [0133] R<sup>a4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH=CH-R<sup>a5</sup>;
- [0134] R<sup>a5</sup> выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонила, алкилсульфонила и циклоалкилсульфонила;
- [0135] R<sup>a6</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксидалкила и (амино)алкила;
- [0136] R<sup>a7</sup> представляет собой гидроксидалкил;
- [0137] R<sup>a8</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил;
- [0138] R<sup>a9</sup> выбран из группы, состоящей из фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;
- [0139] R<sup>a10</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила;
- [0140] R<sup>a11</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил;
- и
- [0141] X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -O-, -CH<sub>2</sub>- и -N(R<sup>a12</sup>)-;

[0142]  $R^{a12}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a13}$ ; и

[0143]  $R^{a13}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси и amino;

[0144]  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-CH_2-$  и  $-N(R^{a14})-$ ;

[0145]  $R^{a14}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a15}$ ; и

[0146]  $R^{a15}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси и amino.

[0147] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

[0148]  $R^{a2}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил; и

[0149]  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, гидрокси и  $R^{a8}$ .

[0150] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

[0151] L представляет собой L-A;

[0152]  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$  и  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ ;

[0153]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила; или

[0154]  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с образованием 4-8-членного необязательно замещенного гетероцикло;

[0155]  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и гидрокси;

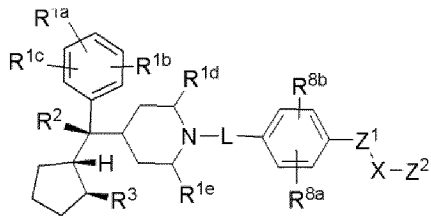
[0156] X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6;

[0157]  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ,  $-C\equiv CR^{13d}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  и  $-CH_2I$ ;

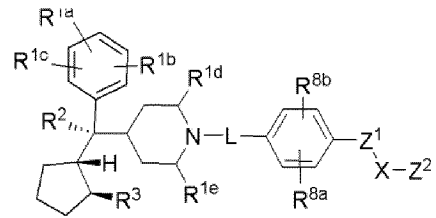
[0158]  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидрокси, amino,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; и

[0159]  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  и  $R^{13d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (amino)алкила.

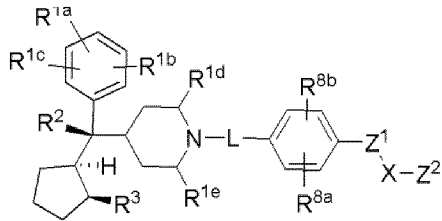
[0160] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул II-IX:



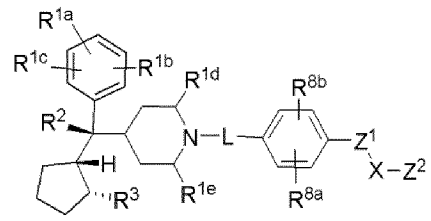
Формула II



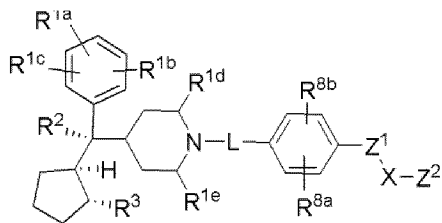
Формула III



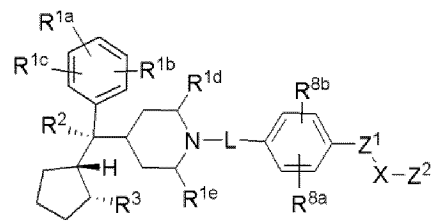
Формула IV



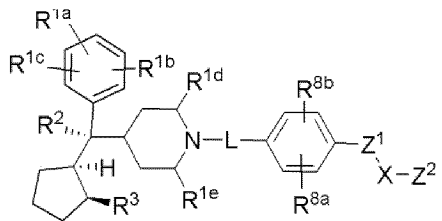
Формула V



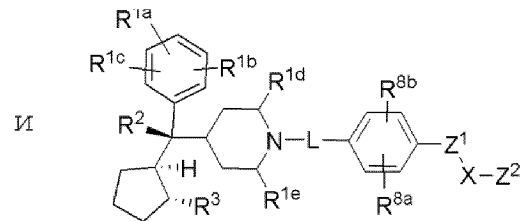
Формула VI



Формула VII



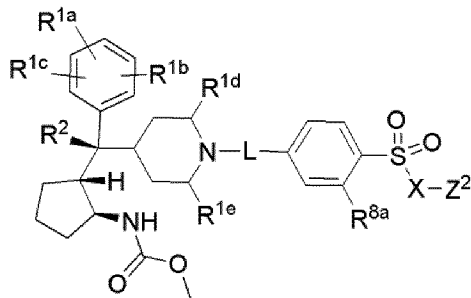
Формула VIII



Формула IX

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $L$ ,  $X$ ,  $Z^1$  и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

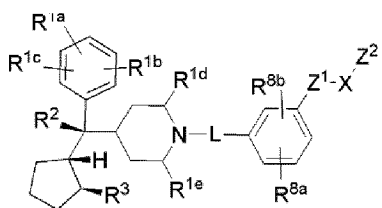
[0161] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXX:



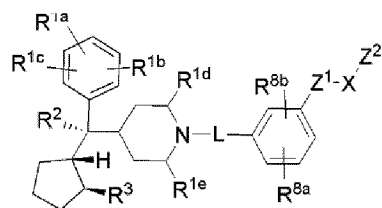
XXX,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $L$ ,  $X$  и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

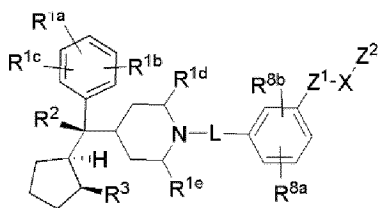
[0162] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул X-XVII:



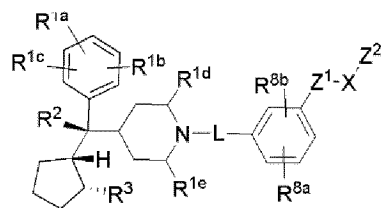
Формула X



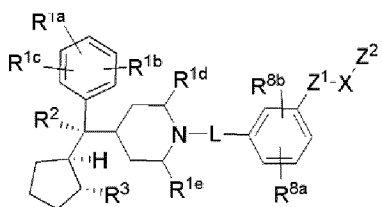
Формула XI



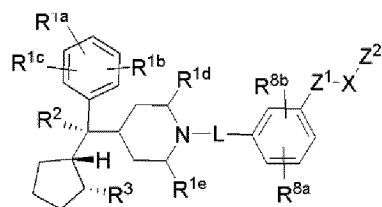
Формула XII



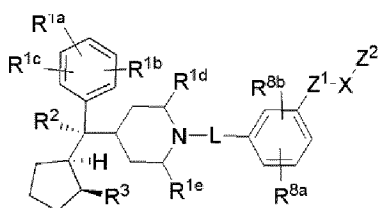
Формула XIII



Формула XIV

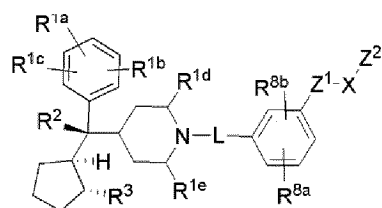


Формула XV



Формула XVI

и

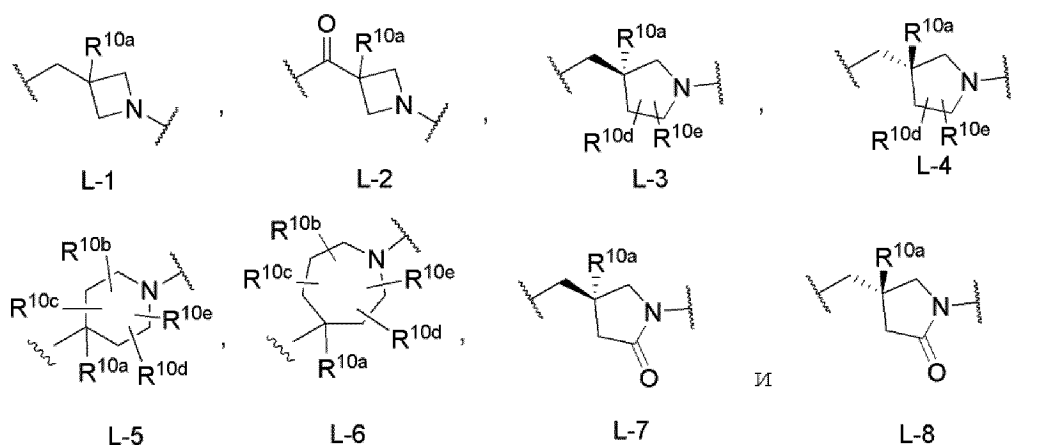


Формула XVII

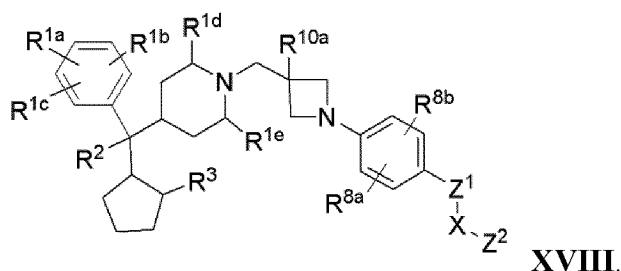
[0163] и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $L$ ,  $X$ ,  $Z^1$  и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

[0164] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $L$  представляет собой L-A.

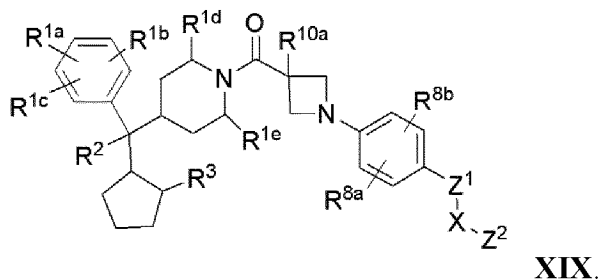
[0165] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $L$  выбран из группы, состоящей из:



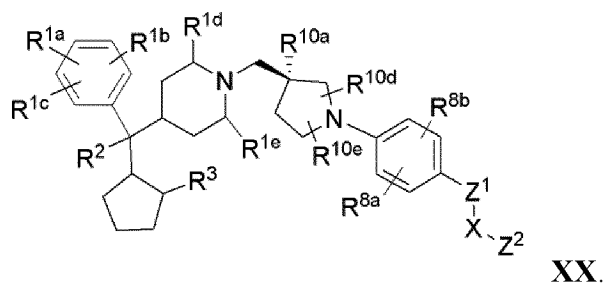
[0166] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XVII** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где **L** представляет собой **L-1**, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу **XVIII**:



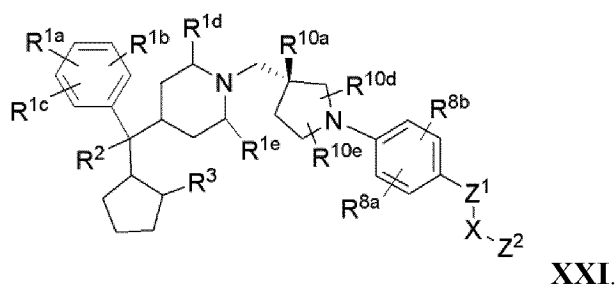
[0167] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XVII** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где **L** представляет собой **L-2**, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу **XIX**:



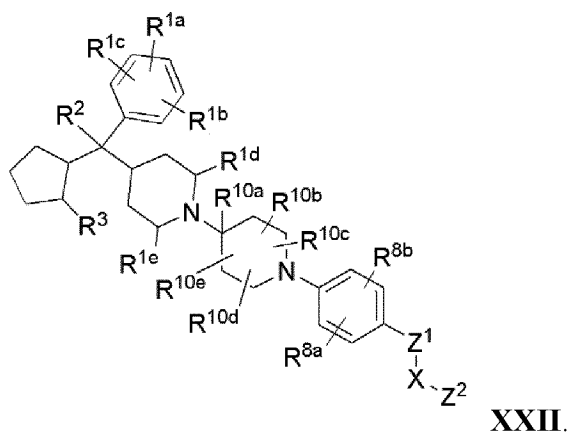
[0168] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XVII** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где **L** представляет собой **L-3**, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу **XX**:



[0169] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-4, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу XXI:

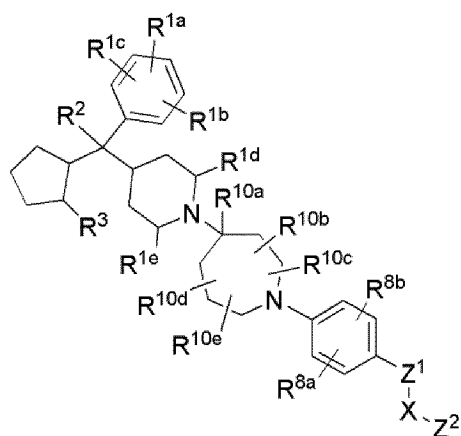


[0170] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-5, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу XXII:



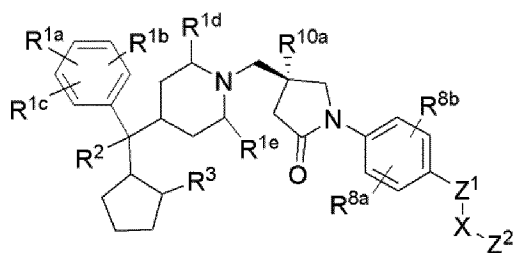
[0171] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-6, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу XXIII:





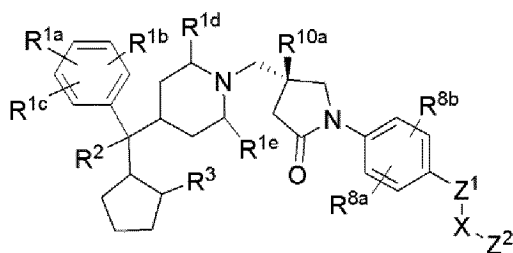
XXIII.

[0172] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-7, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу XXIV:



XXIV.

[0173] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-8, например, соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные соединением, имеющим формулу XXV:



XXV.

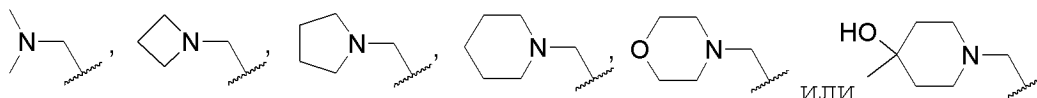
[0174] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XVII или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где L представляет собой L-B.

[0175] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из

формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой  $-CN$ .

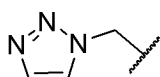
[0176] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ .

[0177] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-XXV** или **XXX**, где  $R^2$  представляет собой:



[0178] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  представляет собой  $-C(=O)R^{a2}$  и  $R^{4b}$  представляет собой водород. В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$ . В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CH_2N(H)C(=O)OCH_3$ .

[0179] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2R^{a11}$ . В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой:



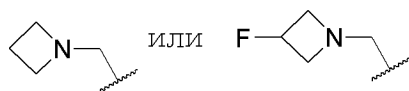
[0180] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  представляют собой водород.

[0181] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A** или **I-XXV**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  представляют собой водород.

[0182] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A** или **I-XXV**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{8a}$  представляет собой (амино)алкил и  $R^{8b}$  представляет собой водород,

[0183] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XXX**, и их фармацевтически

приемлемые соли и сольваты, где R<sup>8a</sup> представляет собой (амино)алкил. В другом варианте осуществления R<sup>8a</sup> представляет собой:



[0184] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>1c</sup> представляет собой водород.

[0185] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>1b</sup> представляет собой водород.

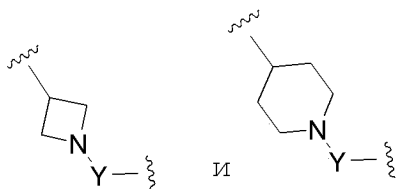
[0186] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

[0187] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>10a</sup> представляет собой водород.

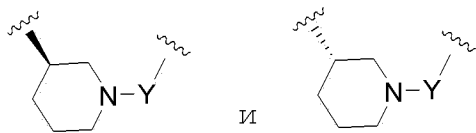
[0188] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>10a</sup> представляет собой фтор.

[0189] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>10a</sup> представляет собой циано.

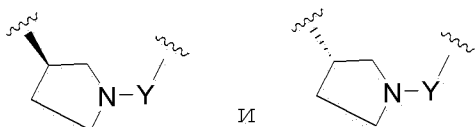
[0190] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-1. В другом варианте осуществления o и r имеют значение 0. В другом варианте осуществления o и r имеют значение 1. В другом варианте осуществления Y представляет собой -C(=O)-. В другом варианте осуществления Y представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления X-1 выбран из группы, состоящей из:



В другом варианте осуществления X-1 выбран из группы, состоящей из:



В другом варианте осуществления X-1 выбран из группы, состоящей из:



[0191] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-2. В другом варианте осуществления q и r имеют значение 0. В другом варианте осуществления q и r имеют значение 1. В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-C(=O)-$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

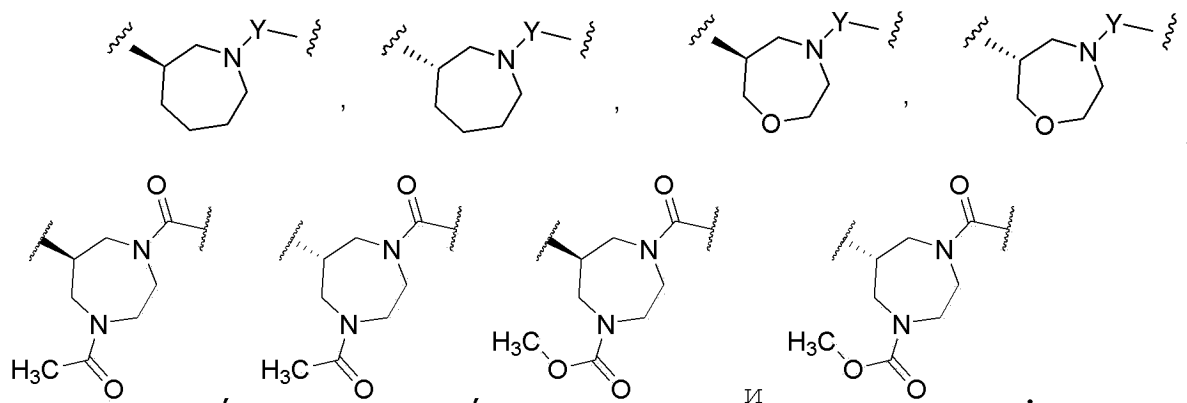
[0192] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-3. В другом варианте осуществления B, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления B представляет собой  $=N-$ , а B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления B<sup>1</sup> представляет собой  $=N-$ , а B, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления B<sup>2</sup> представляет собой  $=N-$ , а B, B<sup>1</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления B<sup>3</sup> представляет собой  $=N-$ , а B, B<sup>1</sup> и B<sup>2</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления каждый R<sup>9a</sup> представляет собой водород. В другом варианте осуществления по меньшей мере один R<sup>9a</sup> представляет собой  $-N(R^{14a})(R^{14b})$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-C(=O)-$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-S(=O)_2-$ .

[0193] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-4. В другом варианте осуществления B, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой  $=CR^{9a}$ . в другом варианте осуществления B представляет собой  $=N-$ , а B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup>



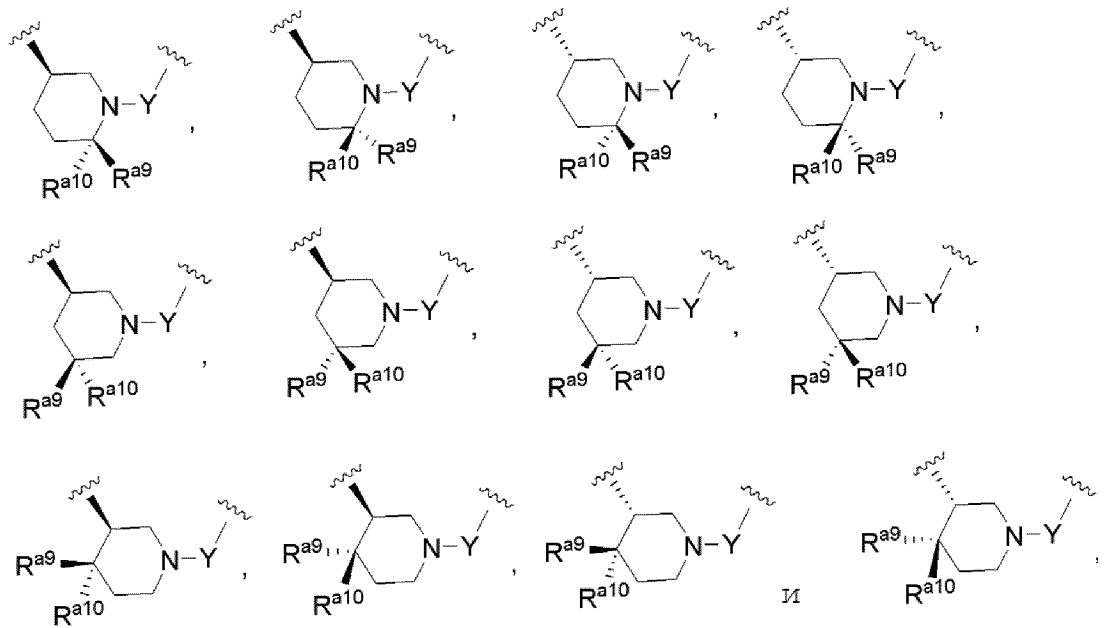
представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-8. В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-C(=O)-$ . В другом варианте осуществления  $R^{9a}$  представляет собой водород.

[0198] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-9. В другом варианте осуществления  $X^2$  представляет собой  $-O-$ . В другом варианте осуществления  $X^2$  представляет собой  $-CH_2-$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-C(=O)-$ . В другом варианте осуществления X-9 выбран из группы, состоящей из

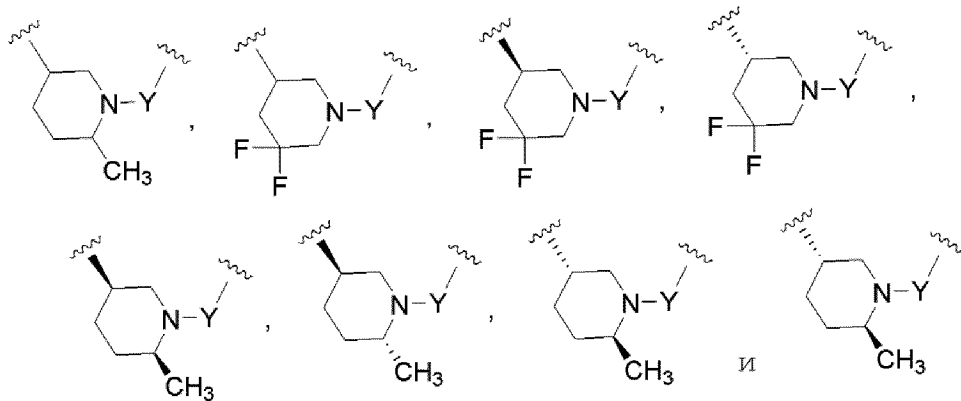


[0199] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-10. В другом варианте осуществления  $R^{a3}$  представляет собой алкоксикарбонил. В другом варианте осуществления  $R^{a3}$  представляет собой алкилсульфонил. В другом варианте осуществления  $R^{9a}$  представляет собой водород.

[0200] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-11. В другом варианте осуществления X-11 выбран из группы, состоящей из:

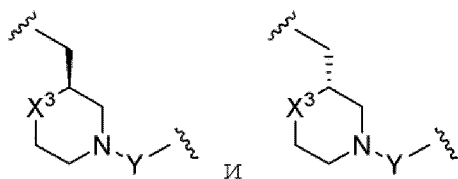


[0201] В другом варианте осуществления X-11 выбран из группы, состоящей из:



[0202] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-12.

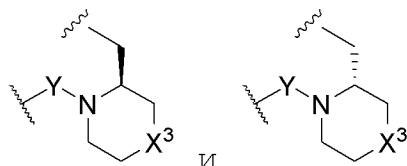
[0203] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-13. В другом варианте осуществления X-13 выбран из группы, состоящей из



В другом варианте осуществления X<sup>3</sup> представляет собой -O-. В другом варианте осуществления X<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления X<sup>3</sup>

представляет собой  $-N(R^{14})-$ . В другом варианте осуществления  $R^{14}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В другом варианте осуществления  $R^{14}$  представляет собой  $-C(=O)R^{15}$ . В другом варианте осуществления  $R^{15}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил или  $C_1-C_4$  алкокси.

[0204] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-14. В другом варианте осуществления X-13 выбран из группы, состоящей из



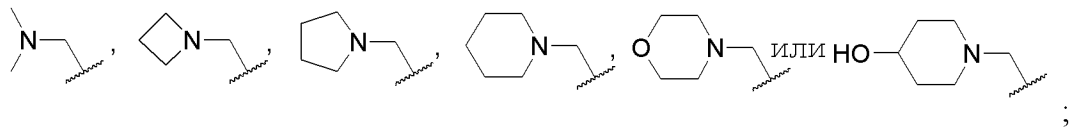
В другом варианте осуществления  $X^3$  представляет собой  $-O-$ . В другом варианте осуществления  $X^3$  представляет собой  $-CH_2-$ . В другом варианте осуществления  $X^3$  представляет собой  $-N(R^{14})-$ . В другом варианте осуществления  $R^{14}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В другом варианте осуществления  $R^{14}$  представляет собой  $-C(=O)R^{15}$ . В другом варианте осуществления  $R^{15}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил или  $C_1-C_4$  алкокси.

[0205] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A** или **I-XXV**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^3$  представляет собой  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ . В другом варианте осуществления  $R^{11a}$  представляет собой  $-CH_3$  и  $R^{11b}$  представляет собой водород.

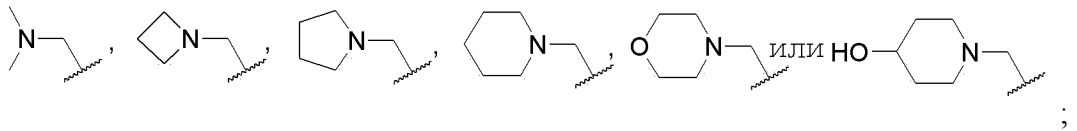
[0206] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A** или **I-XXV**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)R^5$ . В другом варианте осуществления  $R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-OCH_3$  и  $-CH_2CH_3$ .

[0207] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **I-A**, **I-XXV** или **XXX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  представляет собой  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ . В другом варианте осуществления  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  каждый представляет собой водород. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  представляет собой (амино)алкил, а  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  представляет собой  $-CN$ , а  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  представляет собой водород, а  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  и  $R^{13b}$  представляют собой водород, а  $R^{13c}$  представляет собой (амино)алкил. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  представляет собой:





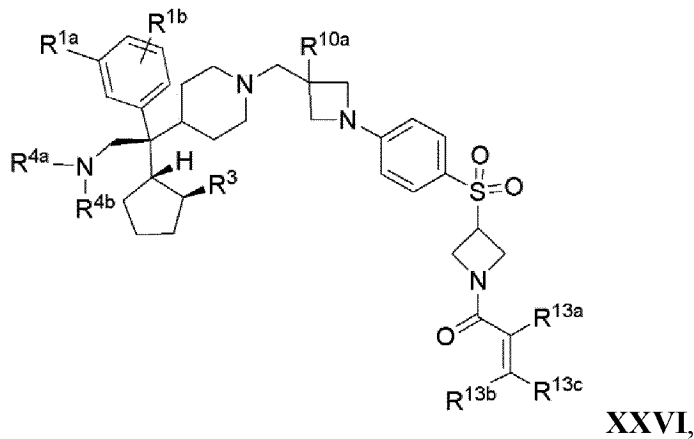
а  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  представляют собой водород. В другом варианте осуществления  $R^{13c}$  представляет собой:



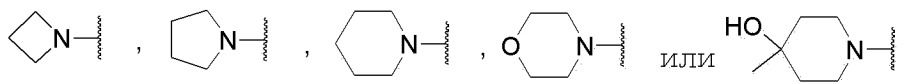
а  $R^{13a}$  и  $R^{13b}$  представляют собой водород. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  и  $R^{13b}$  представляют собой водород, а  $R^{13c}$  представляет собой гидроксилалкил.

[0208] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул I-A, I-XXV или XXX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  представляет собой  $-C\equiv CR^{13d}$ .

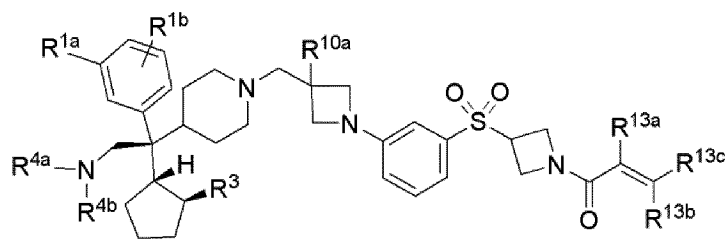
[0209] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXVI:



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  имеют значения, определенные в связи с формулой I. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, например,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$  группа представляет собой:

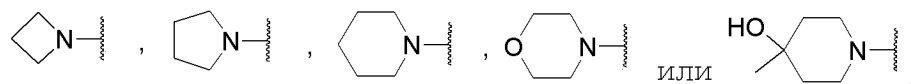


[0210] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXVII:

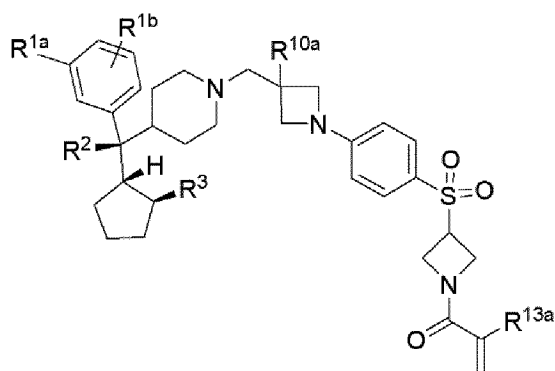


XXVII,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  имеют значения, определенные в связи с формулой I. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, например, - $N(R^{4a})(R^{4b})$  группа представляет собой:

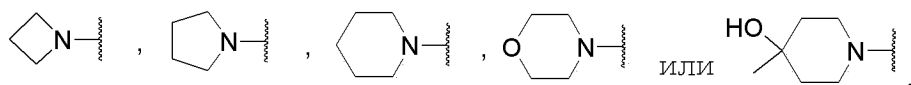


[0211] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXVIII:

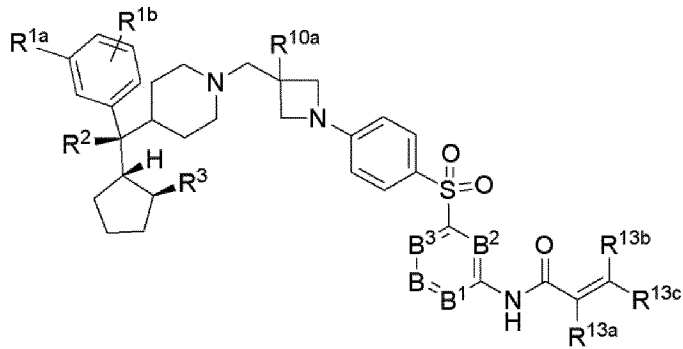


XXVIII,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{10a}$  имеют значения, определенные в связи с формулой I и  $R^{13a}$  представляет собой -CN или (амино)алкил. В другом варианте осуществления  $R^{13a}$  представляет собой (амино)алкил. В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой -CN. В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ . В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, например, - $N(R^{4a})(R^{4b})$  группа представляет собой:

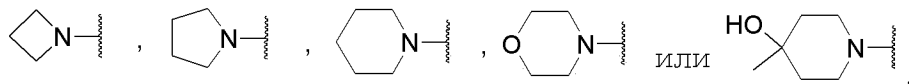


[0212] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXIX:



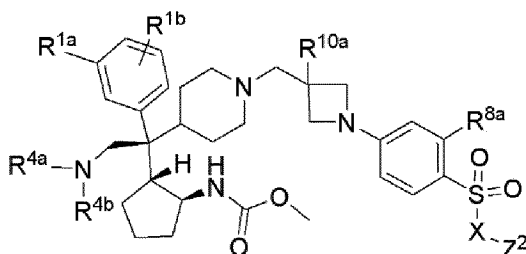
XXIX,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  имеют значения, определенные в связи с формулой I. В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CN$ . В другом варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ . В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, например,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$  группа представляет собой:



В другом варианте осуществления  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой  $=CR^{9a}$ . в другом варианте осуществления  $B$  представляет собой  $=N-$ , а  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления  $B^1$  представляет собой  $=N-$ , а  $B$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления  $B^2$  представляет собой  $=N-$ , а  $B$ ,  $B^1$  и  $B^3$  представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления  $B^3$  представляет собой  $=N-$ , а  $B$ ,  $B^1$  и  $B^2$  представляют собой  $=CR^{9a}$ . В другом варианте осуществления каждый  $R^{9a}$  представляет собой водород. В другом варианте осуществления по меньшей мере один  $R^{9a}$  представляет собой  $-N(R^{14a})(R^{14b})$ .

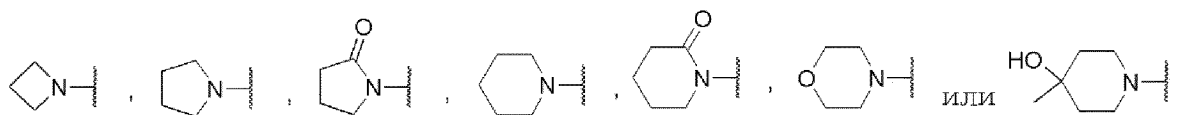
[0213] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXXI:



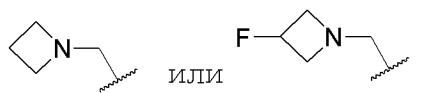
XXXI

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{8a}$ ,  $X$  и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила. В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взятые вместе с азотом, с которым они

связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, например,  $N(R^{4a})(R^{4b})$  группа представляет собой:



В другом варианте осуществления  $R^{4a}$  представляет собой  $-C(=O)CH_3$  и  $R^{4b}$  представляет собой водород или метил. В другом варианте осуществления  $R^{8a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксилалкила и (амино)алкила. В другом варианте осуществления  $R^{8a}$  представляет собой:



В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-1. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-2. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-3. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-4. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-5. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-6. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-7. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-8. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-9. В другом варианте осуществления  $X$  представляет собой X-11. В другом варианте осуществления  $Y$  представляет собой  $-C(=O)-$ . В другом варианте осуществления  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$  и  $-C\equiv CR^{13d}$

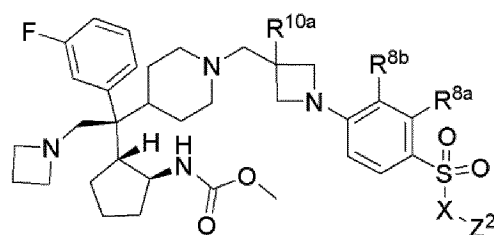
[0214] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **XXVI-XXIX**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)R^5$ . В другом варианте осуществления  $R^5$  представляет собой  $-OCH_3$ .

[0215] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **XXVI-XXIX** или **XXXI**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{10a}$  представляет собой водород.

[0216] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **XXVI-XXIX** или **XXXI**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{10a}$  представляет собой фтор.

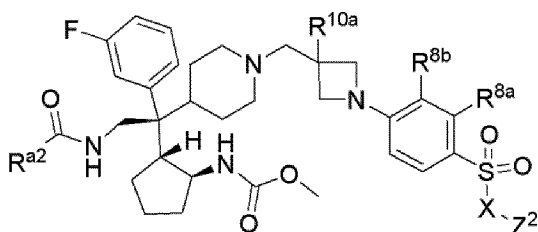
[0217] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими из формул **XXVI-XXIX** или **XXXI**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора.

[0218] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XXXII**:

**XXXII,**

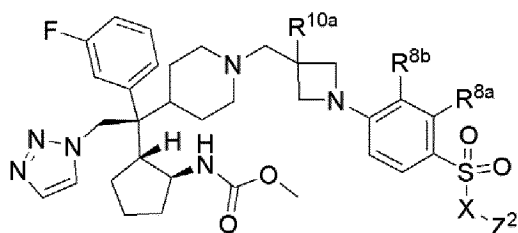
или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения, где  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10a}$ , X и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

[0219] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XXXIII**:

**XXXIII,**

или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения, где  $R^{a2}$  выбран из группы, состоящей из метила и метокси; и  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10a}$ , X и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I. В другом варианте осуществления  $R^{a2}$  представляет собой метил.

[0220] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XXXIV**:

**XXXIV,**

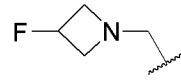
или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения, где  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10a}$ , X и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

[0221] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой из формул **XXXII-XXXIV**, где  $R^{10a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксид, метила, метокси и  $-CH_2F$ , или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения.

[0222] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой из формул **XXXII-XXXIV**, где  $R^{8b}$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или фармацевтически приемлемую

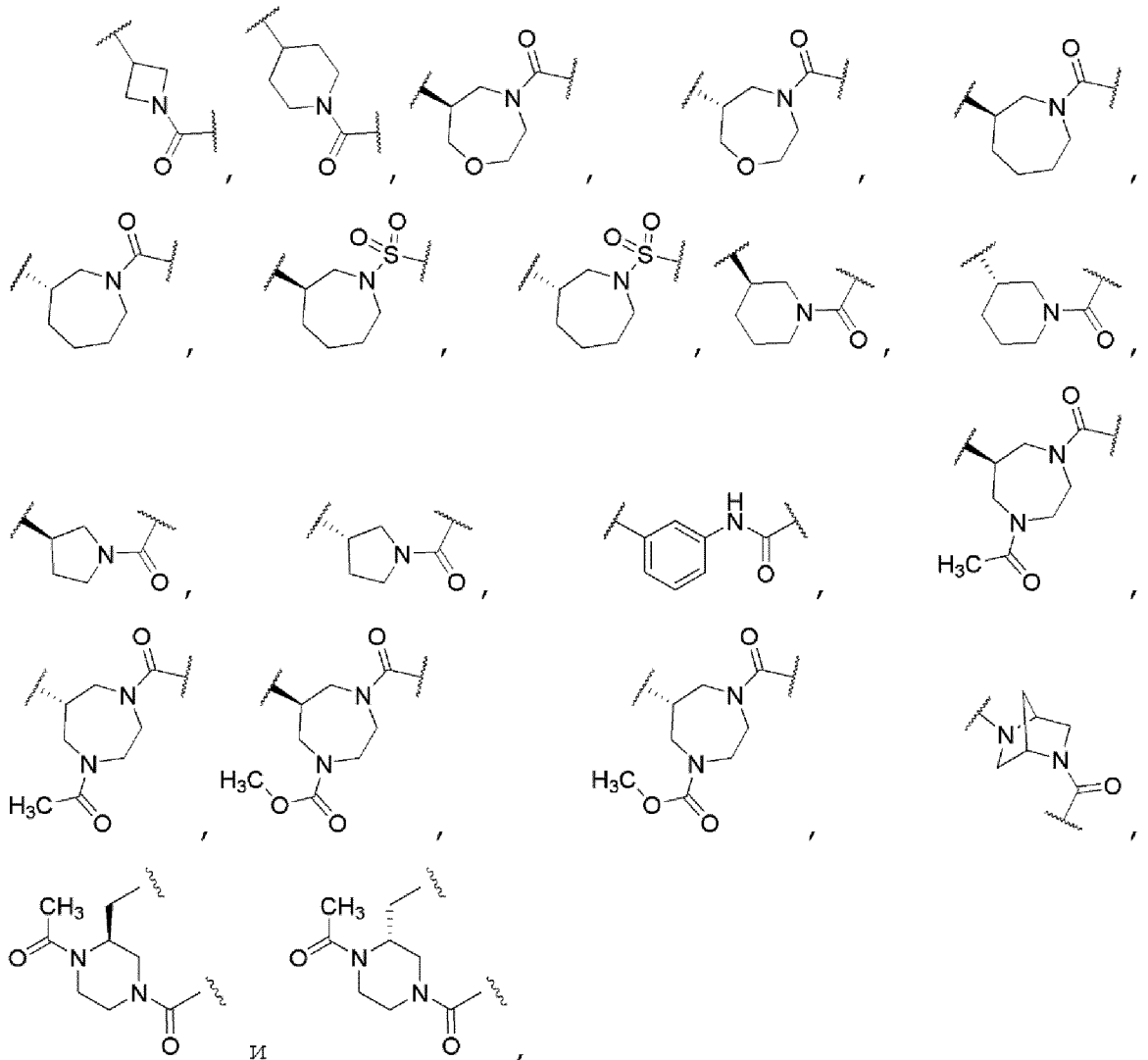
соль или сольват такого соединения.

[0223] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой из формул XXXII-XXXIV, где

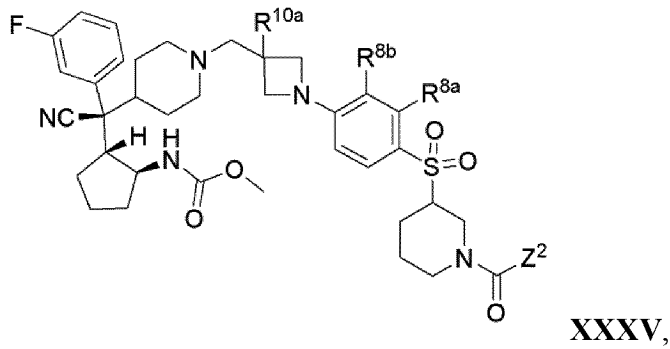


$R^{8a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и , или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения.

[0224] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой из формул XXXII-XXXIV, где X выбран из группы, состоящей из:

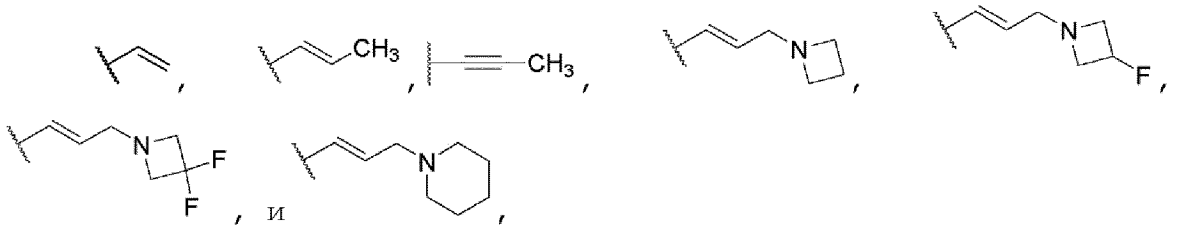


[0225] где карбонильная или сульфонильная группа связана с  $Z^2$ , или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения. В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXXV:



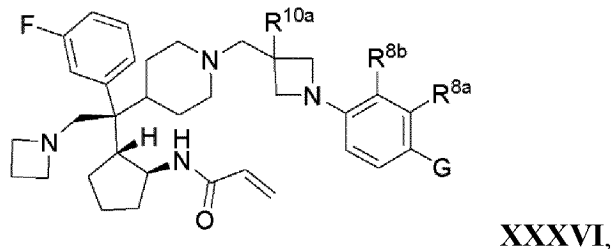
или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения, где  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10a}$  и  $Z^2$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

[0226] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные любой из формул XXXII-XXXV, где  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из:

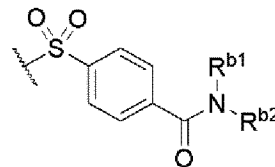


или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения.

[0227] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XXXVI



или фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения, где G



выбран из группы, состоящей из циано и

$R^{10a}$  имеют значения, определенные в связи с формулой I.

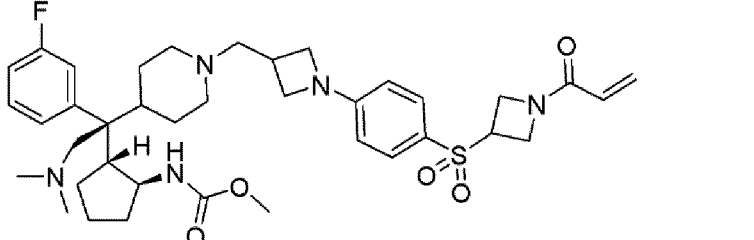
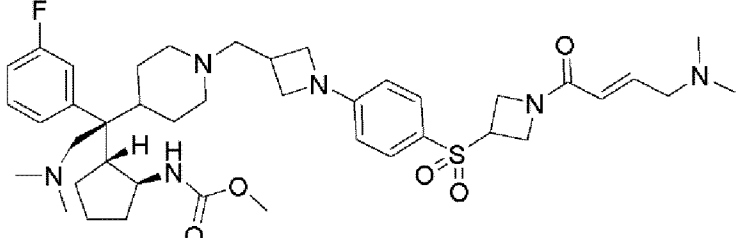
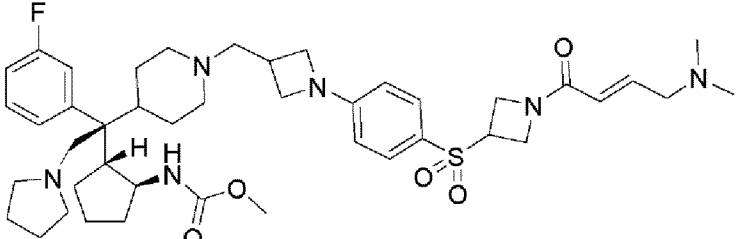
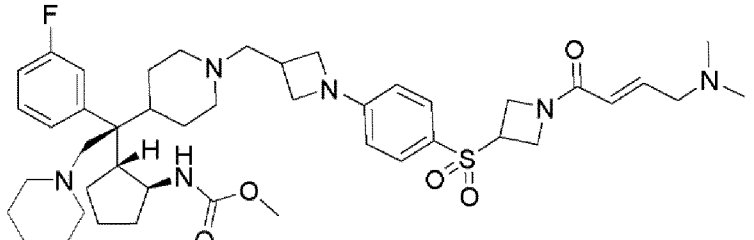
; и  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$  и

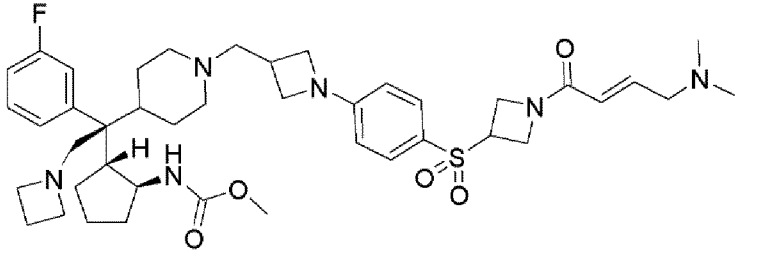
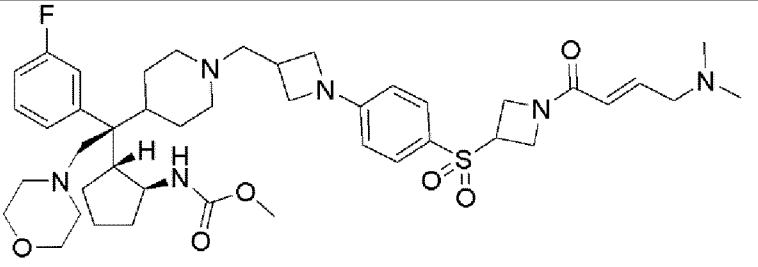
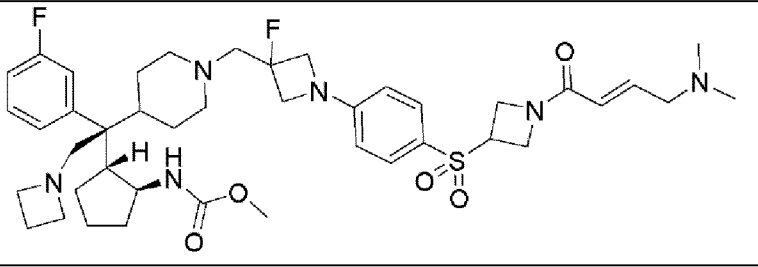
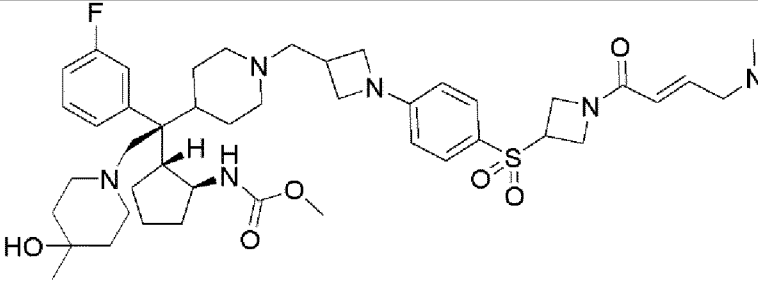
[0228] В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, выбранные из любого одного или нескольких соединений Таблицы 1. В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, выбранные из любого одного или нескольких соединений Таблицы 1A. В другом

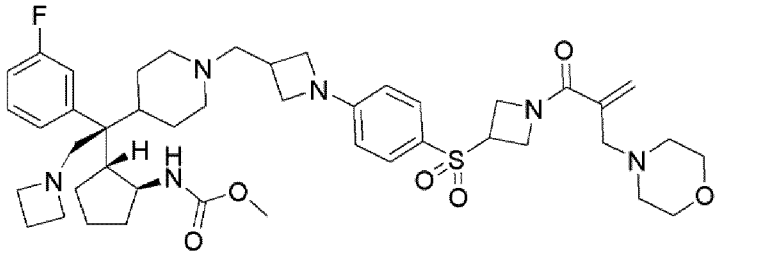
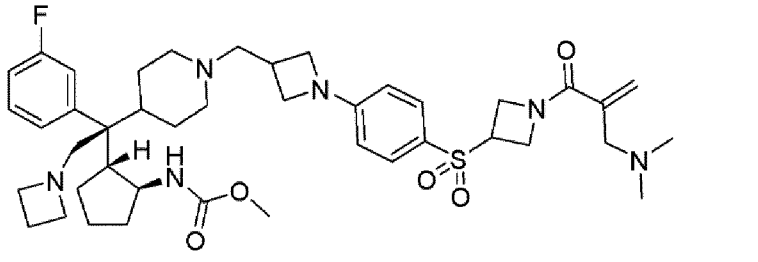
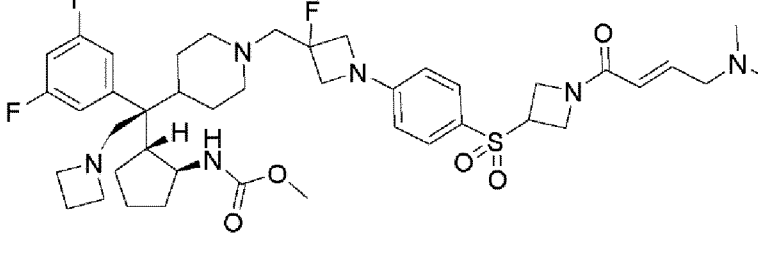
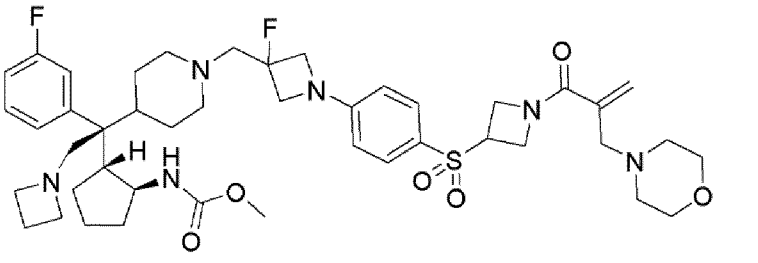
варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **I**, выбранные из любого одного или нескольких соединений Таблицы 1В. В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **I-A**, выбранные из любого одного или нескольких соединений Таблицы 1С.

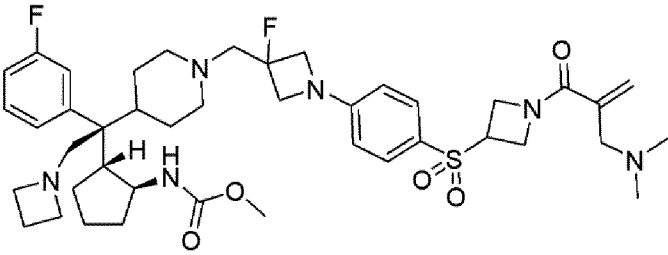
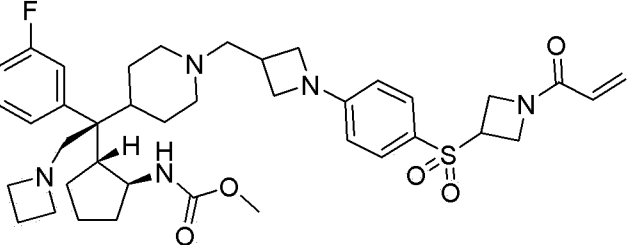
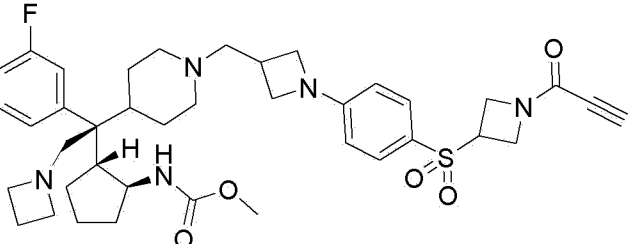
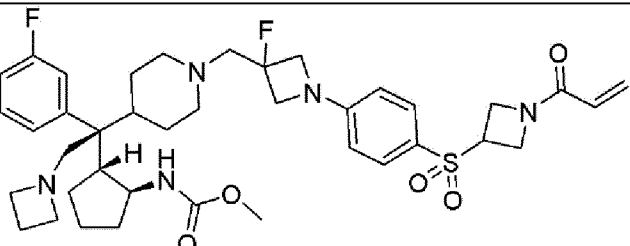


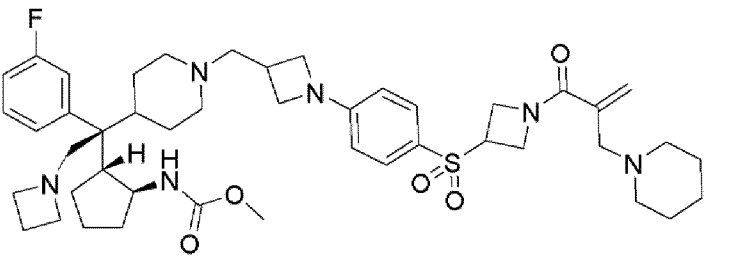
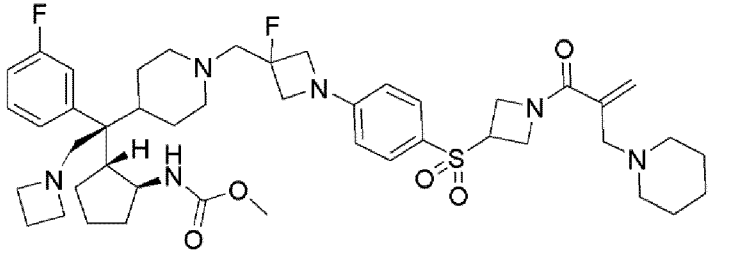
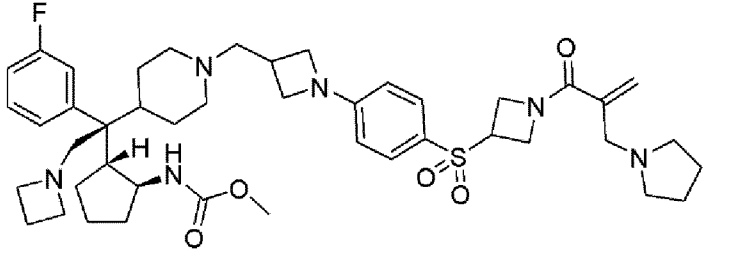
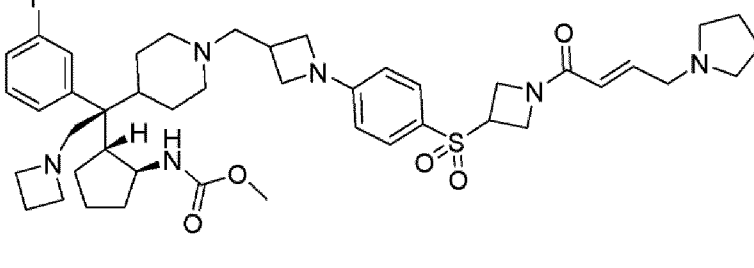
Таблица 1

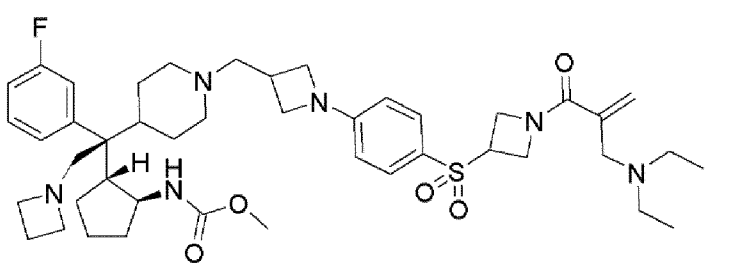
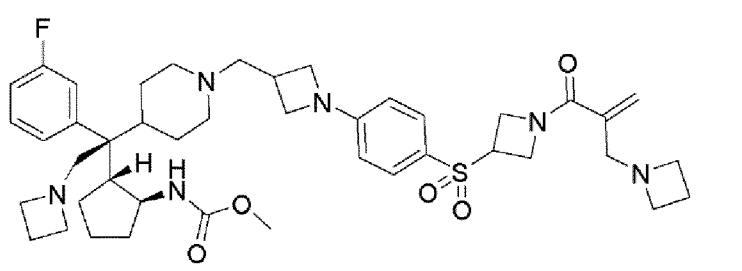
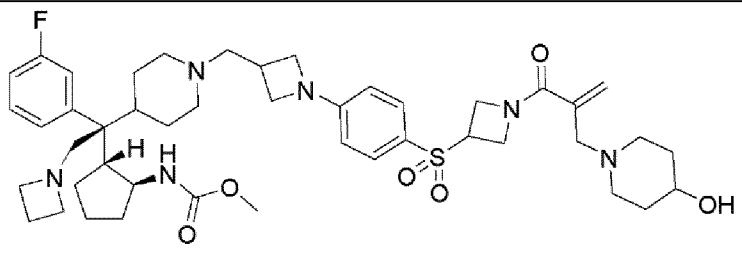
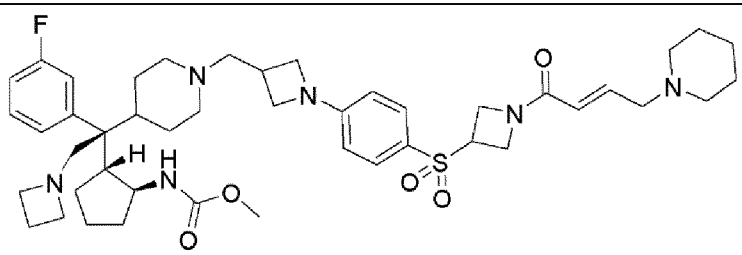
Соед. №	Структура	Название
1		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
2		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(диметиламино)-1-(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
3		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)циклопентил)карбамат
4		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-(пиперидин-1-ил)этил)циклопентил)карбамат

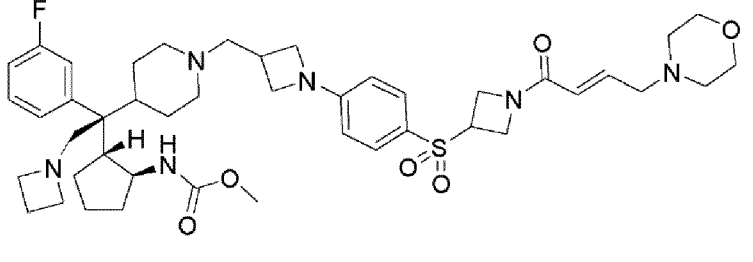
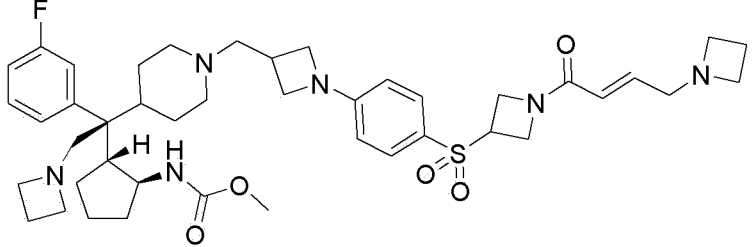
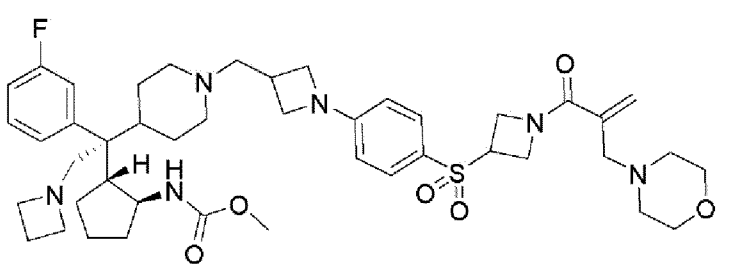
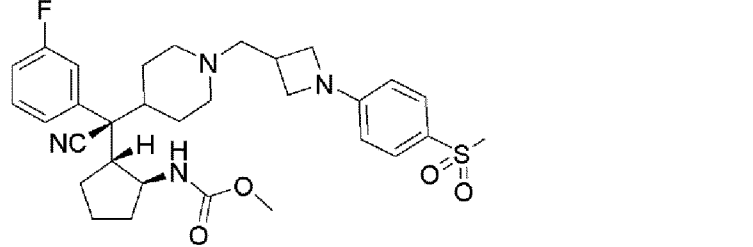
5		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
6		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-морфолиноэтил)циклопентил)карбамат
7		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
8		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)этил)циклопентил)карбамат

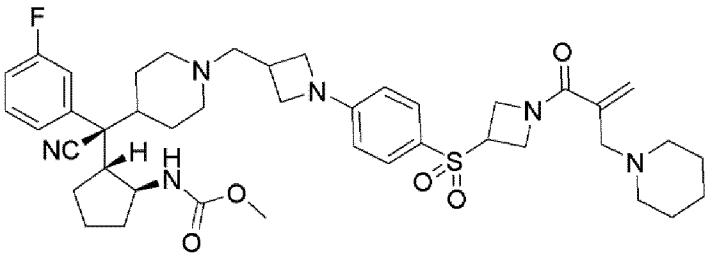
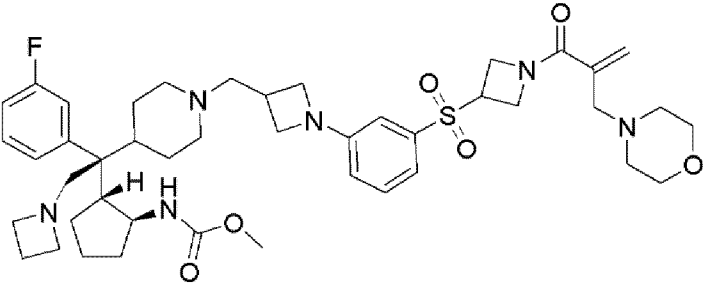
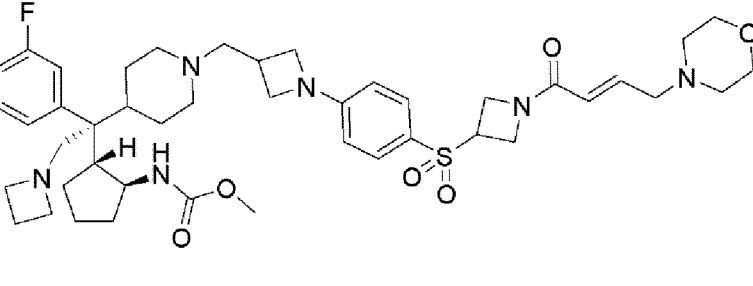
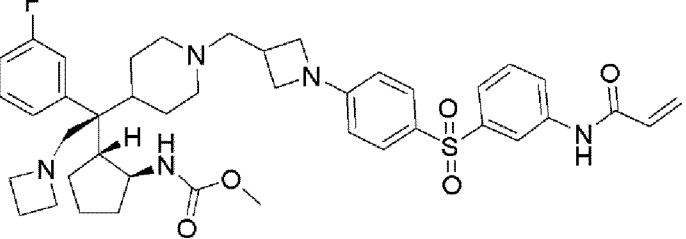
9		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
10		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-((диметиламино)метил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
11		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3,5-дифторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
12		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((3-фтор-1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

13		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-((диметиламино)метил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
14		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
15		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-пропиолоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
16		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

17		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(пиперидин-1-илметил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
18		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((3-фтор-1-(4-((1-(2-(пиперидин-1-илметил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
19		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(пирролидин-1-илметил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
20		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат

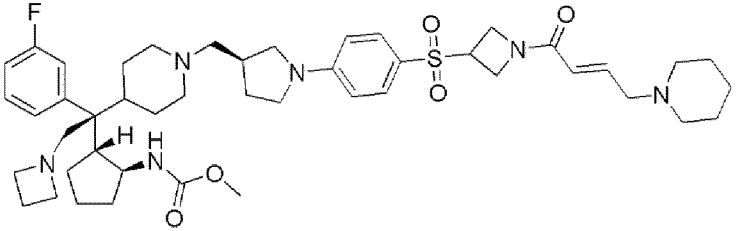
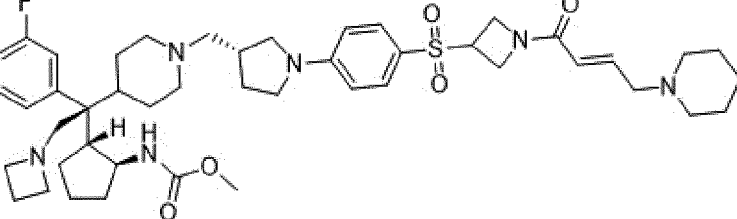
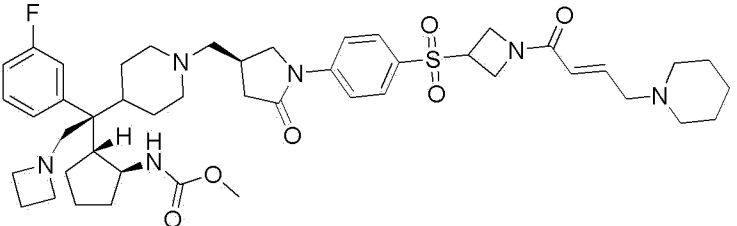
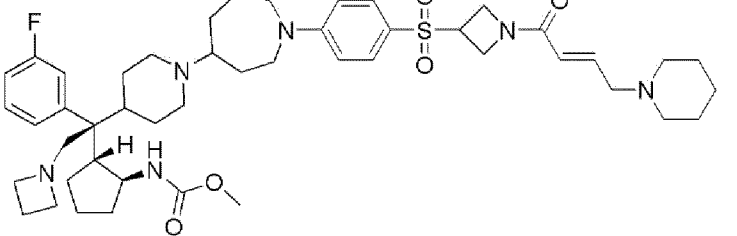
21		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-((diэтиламино)метил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
22		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(азетидин-1-ил)метил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
23		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-((4-гидрокси)пиперидин-1-ил)метил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
24		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат

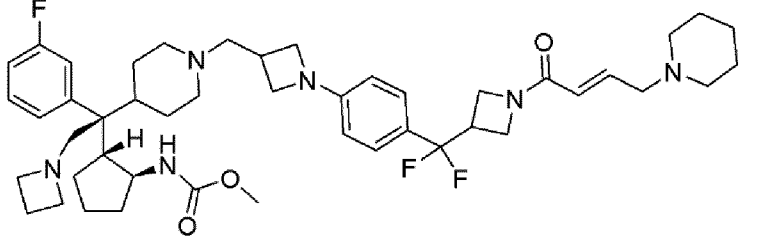
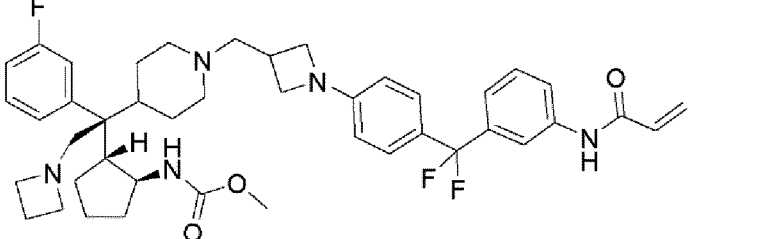
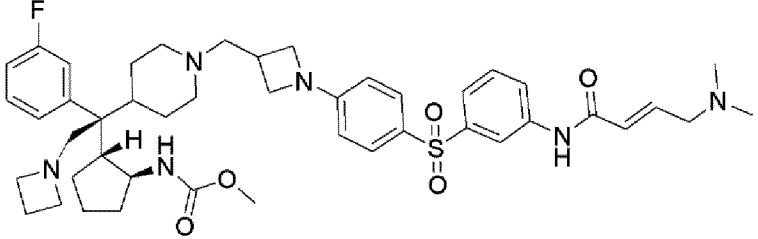
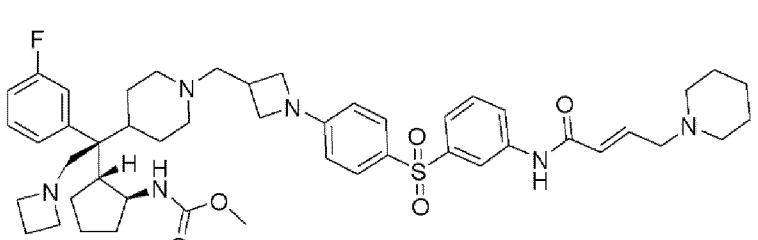
25		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-морфолинобут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
26		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
27		метил ((1S,2R)-2-((R)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
28		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат

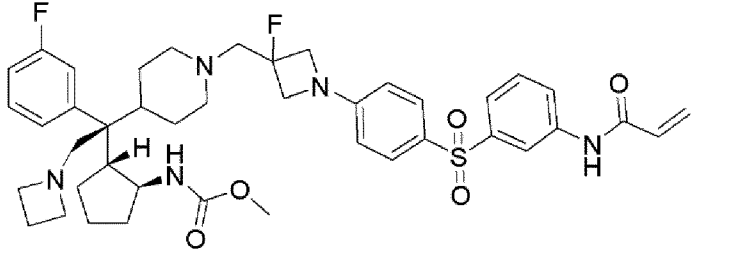
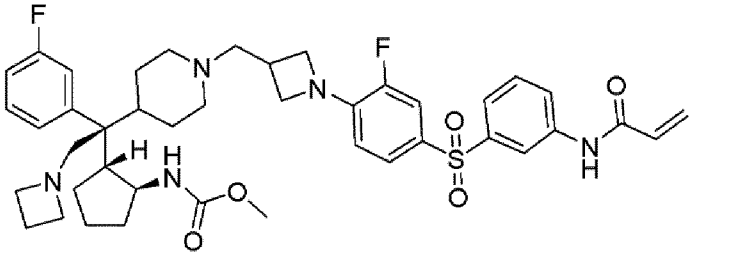
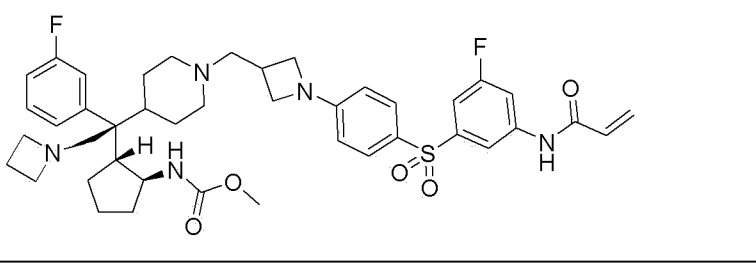
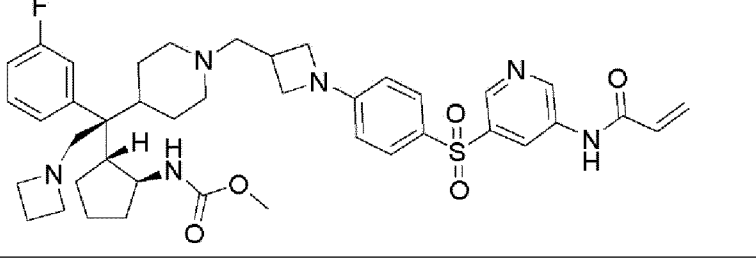
29		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-(2-пиперидин-1-илметил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
30		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(3-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
31		метил ((1S,2R)-2-((R)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-морфолинобут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
32		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

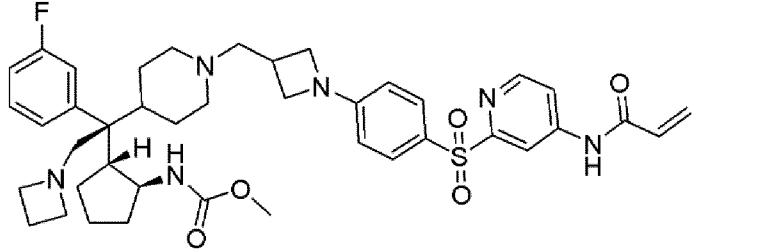
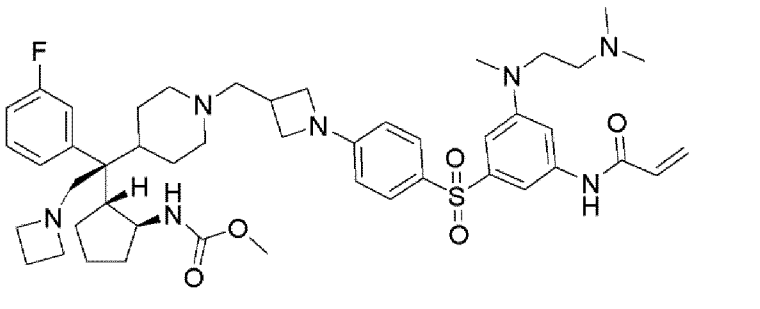
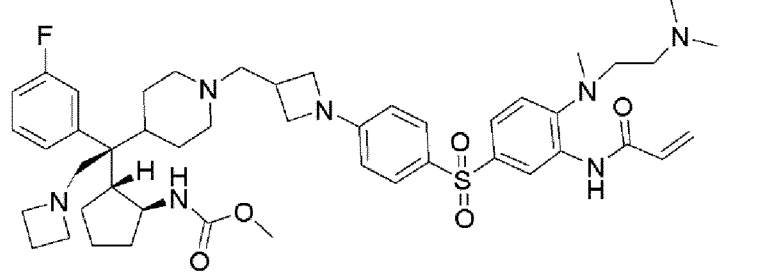
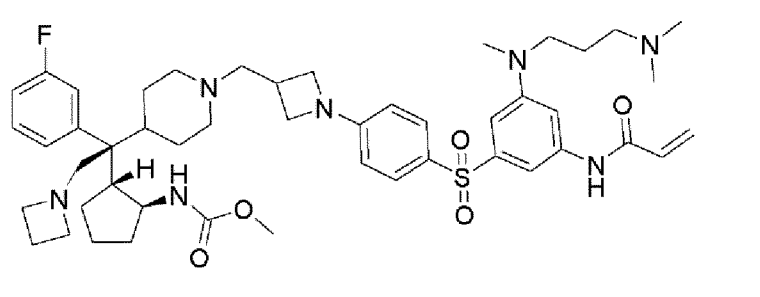


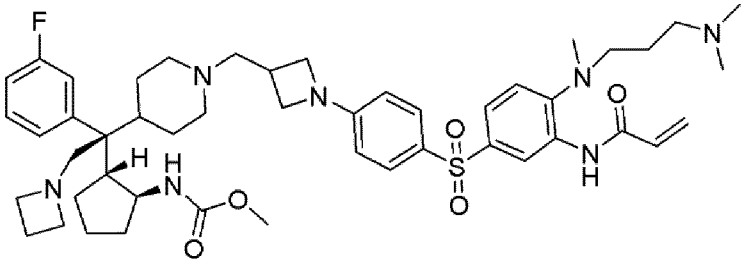
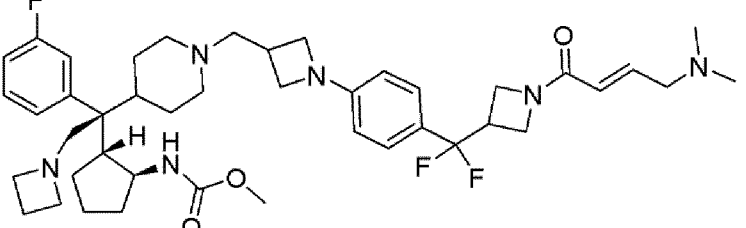
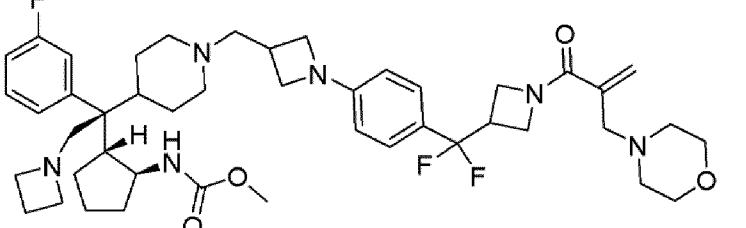
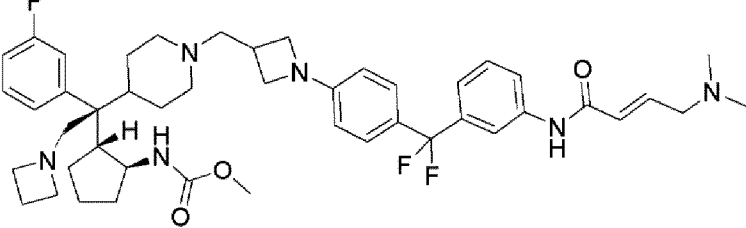
33		метил ((1S,2R)-2-((R)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(3-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамаат
34		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамаат
35		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1'-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)этил)циклопентил)карбамаат

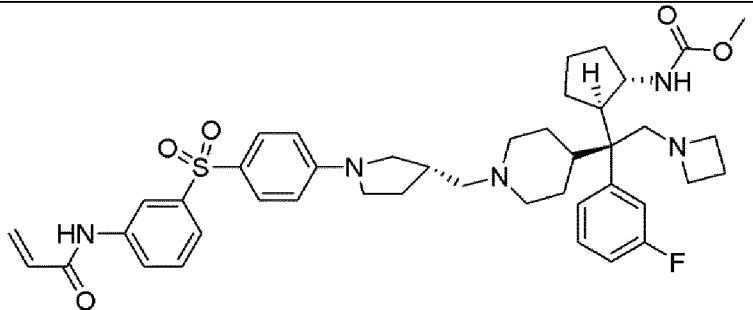
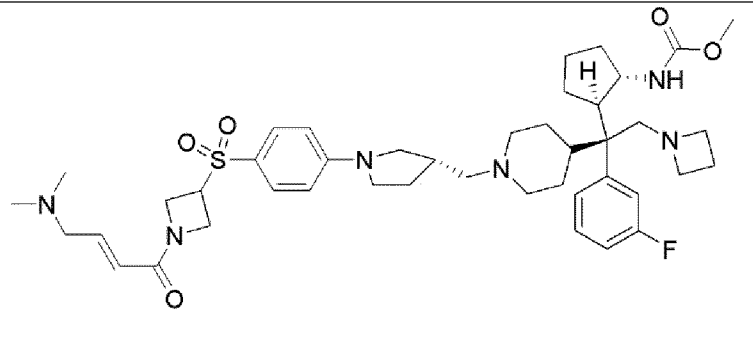
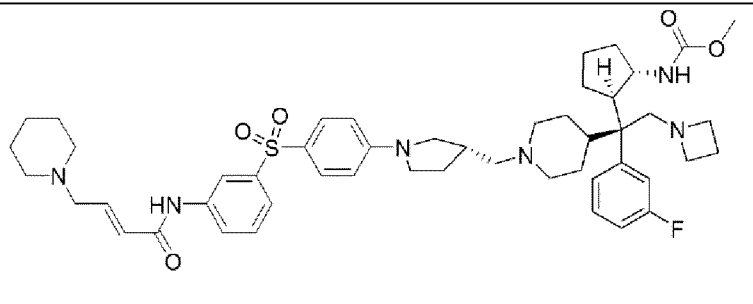
36		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((S)-1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
37		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((R)-1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
38		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((S)-5-оксо-1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
39		метил ((1S,2R)-2-((1S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат

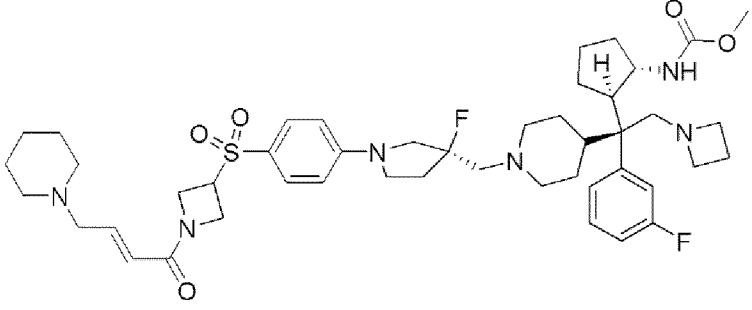
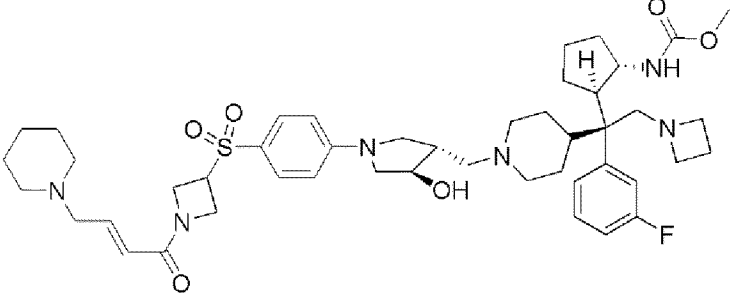
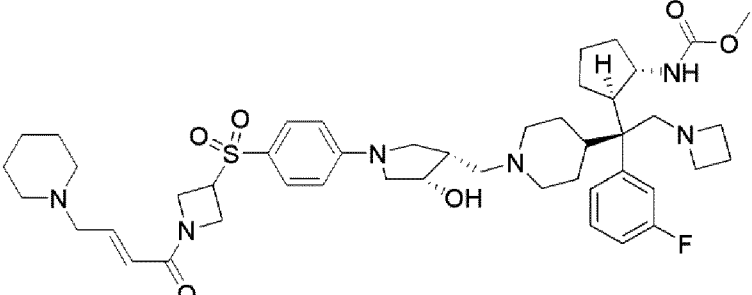
40		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-(дифтор(1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)метил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
41		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)дифторметил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
42		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((3-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
43		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((3-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат

44		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
45		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
46		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидо-5-фторфенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
47		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((5-акриламидопиридин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

48		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((4-акриламидопиридин-2-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
49		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидо-5-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
50		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
51		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидо-5-((3-(диметиламино)пропил)(метил)амино)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

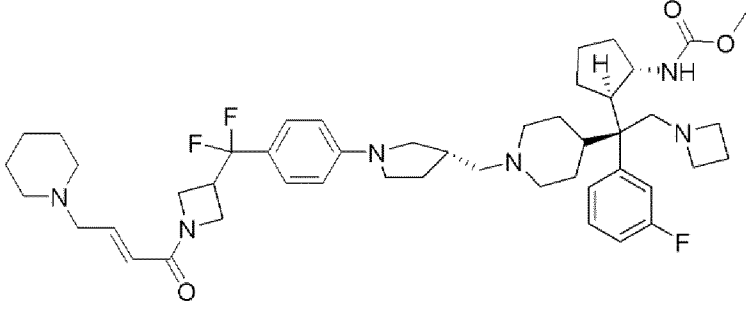
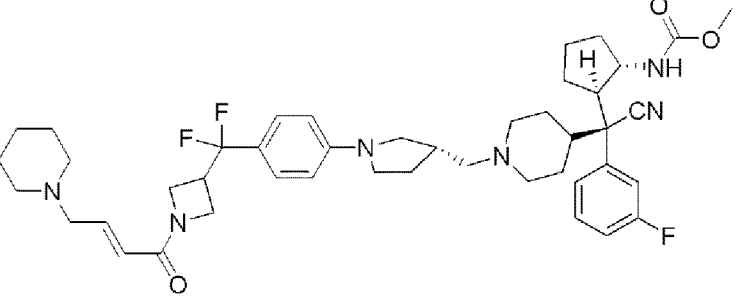
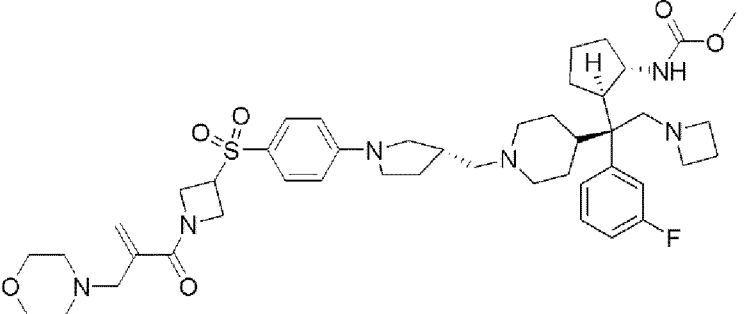
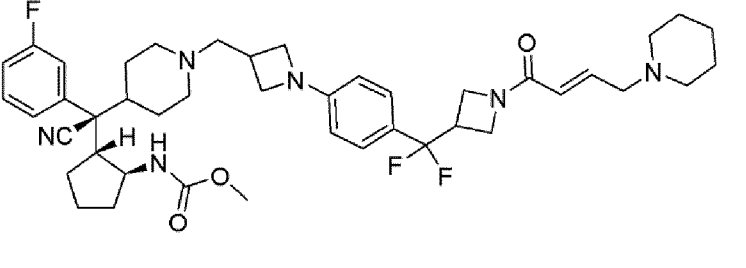
52		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидо-4-((3-(диметиламино)пропил)(метил)амино)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
53		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)дифторметил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
54		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-(дифтор(1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)метил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
55		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((3-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)дифторметил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

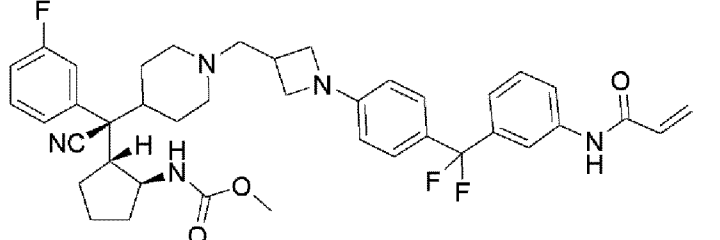
56		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(((S)-1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат</p>
57		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-(((S)-1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат</p>
58		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((S)-1-(4-((3-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат</p>

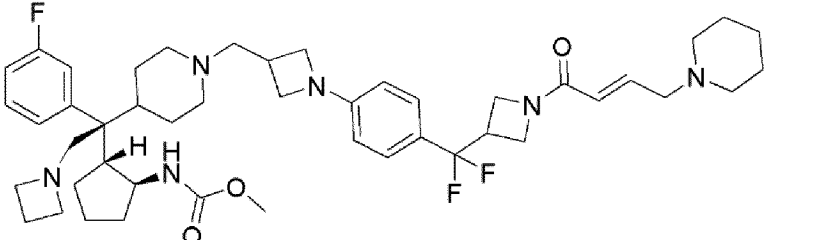
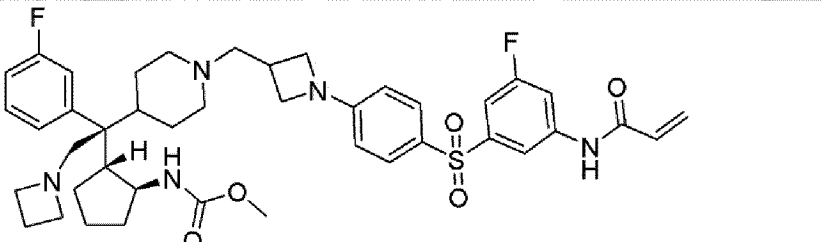
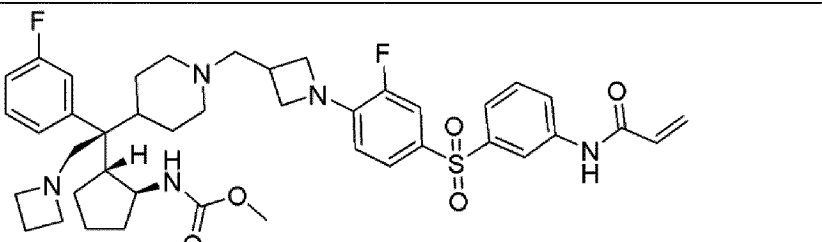
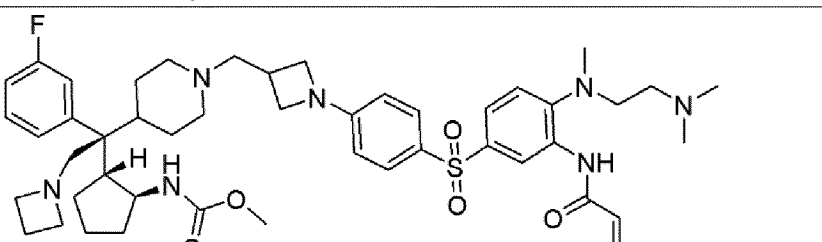
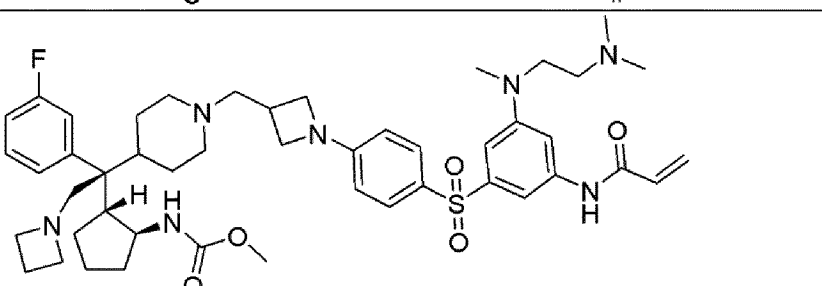
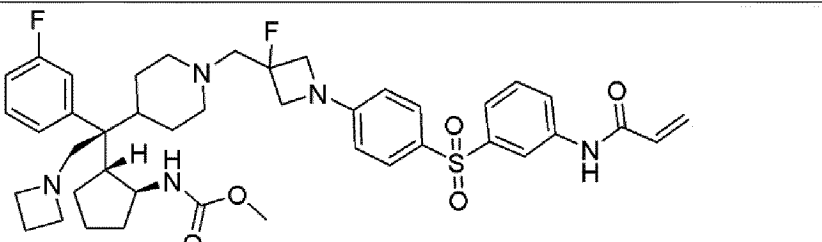
59		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-(((R)-3-фтор-1-(4-((1-(E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
60		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((3S,4R)-4-гидрокси-1-(4-((1-(E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
61		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((3S,4S)-4-гидрокси-1-(4-((1-(E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат

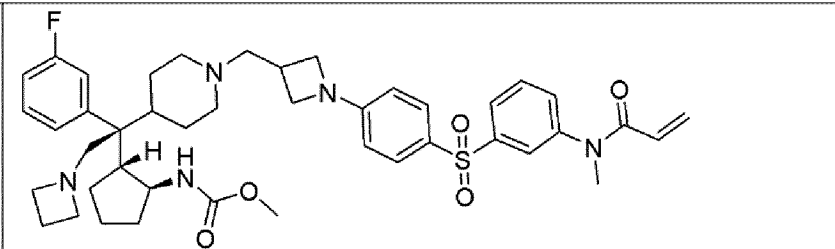
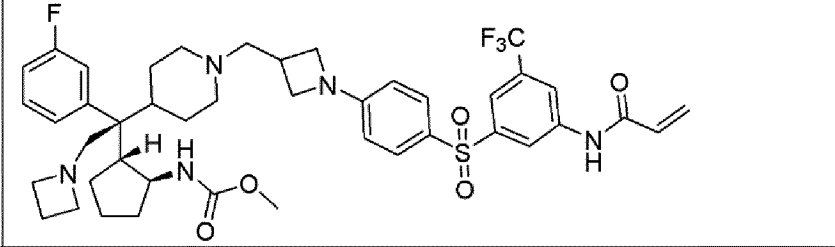
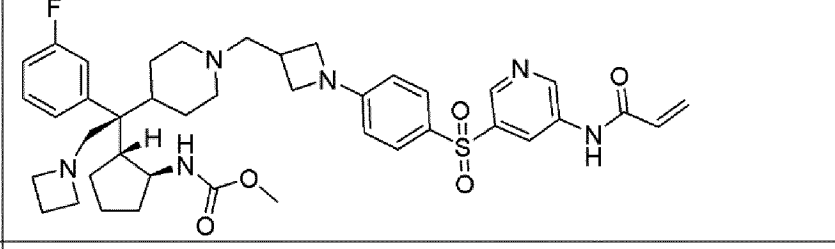
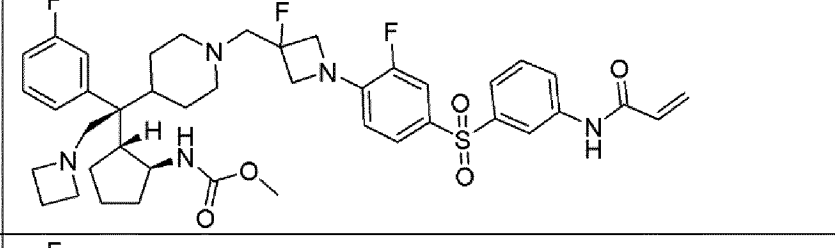
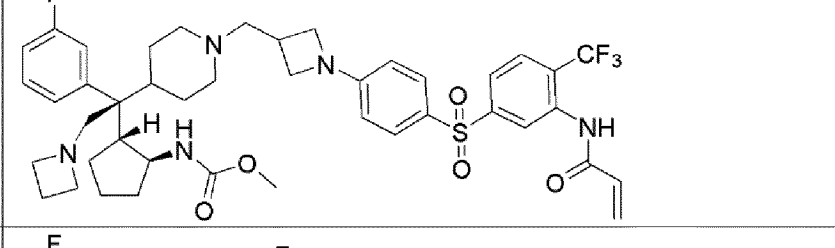
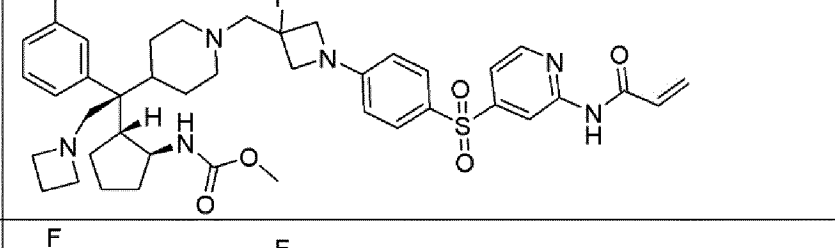
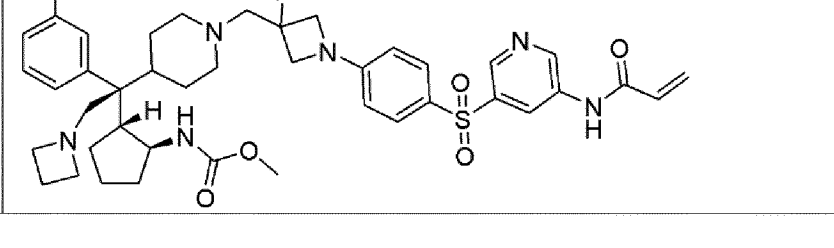


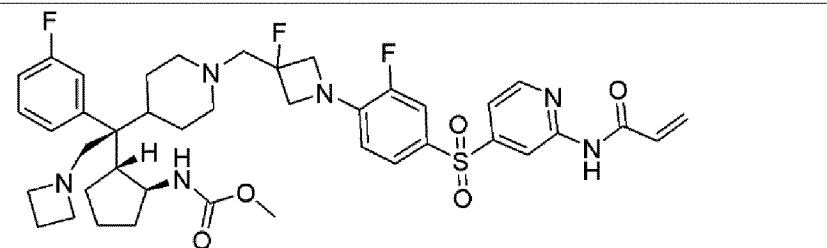
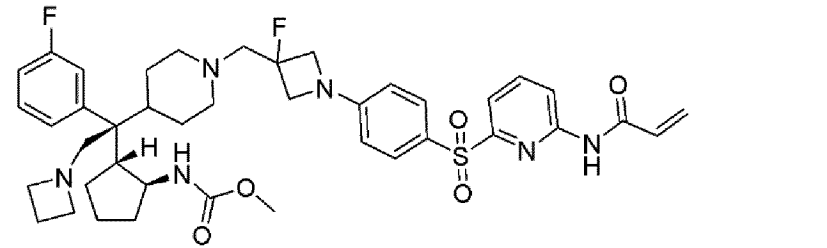
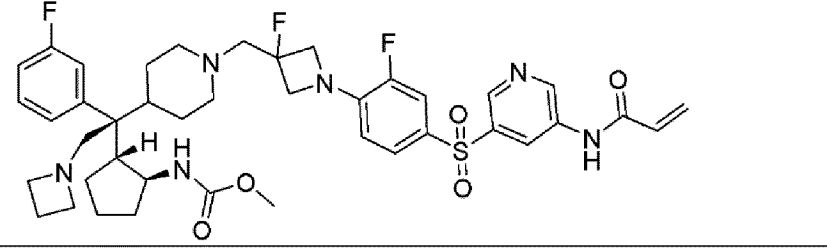
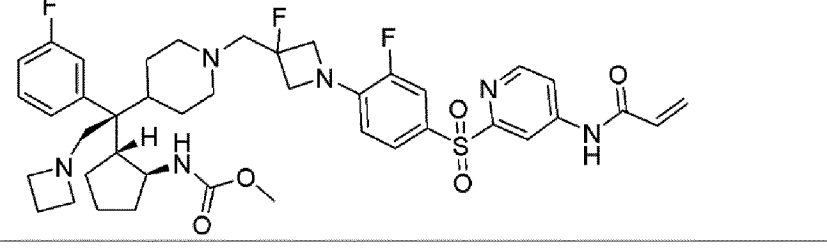
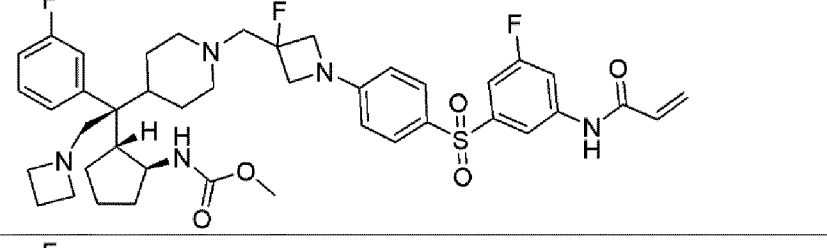
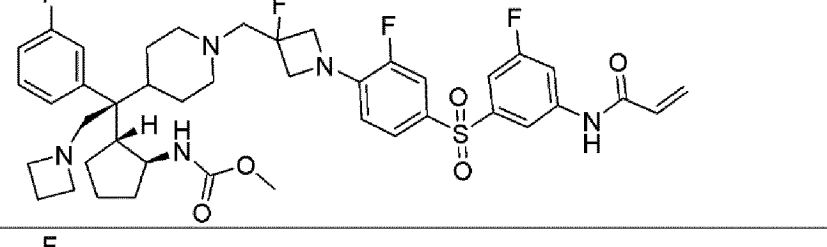
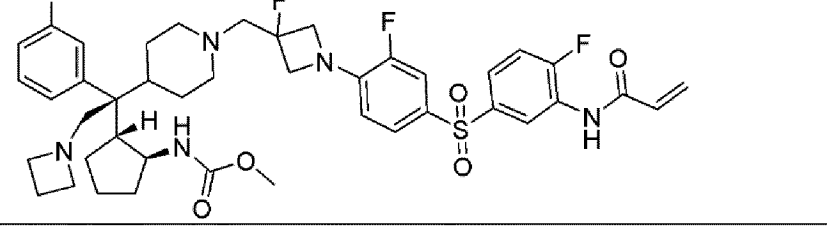
62		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-(((S)-4,4-дифтор-1-(4-((1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
63		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(((S)-1-(4-((3-акриламидофенил)дифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
64		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-(((S)-1-(4-(дифтор(3-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамидо)фенил)метил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
65		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-(((S)-1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)дифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

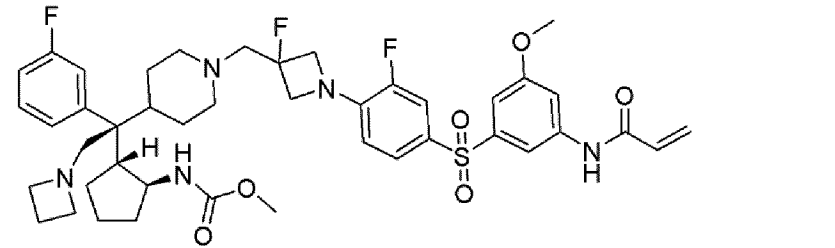
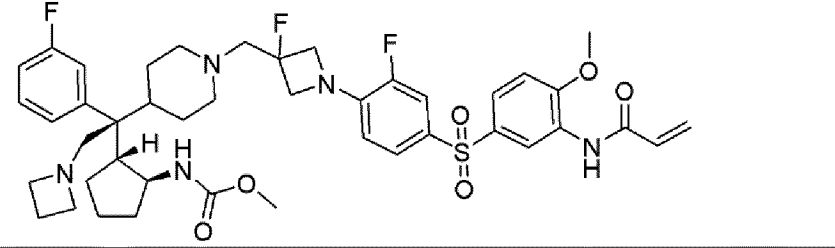
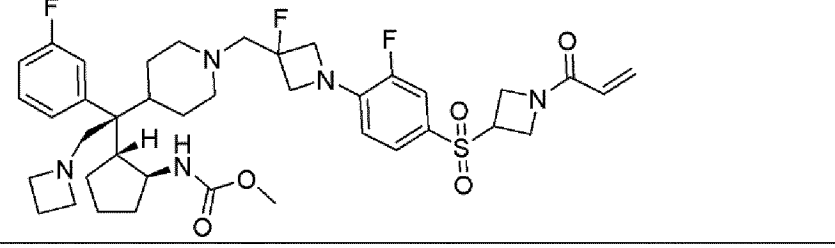
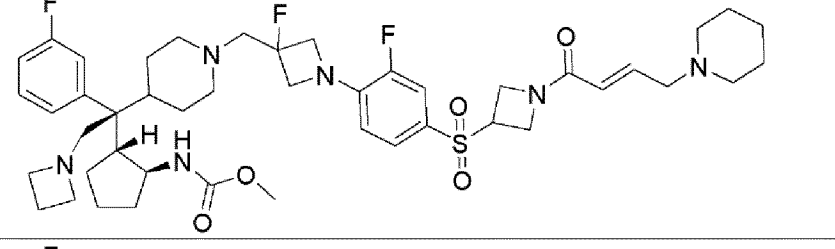
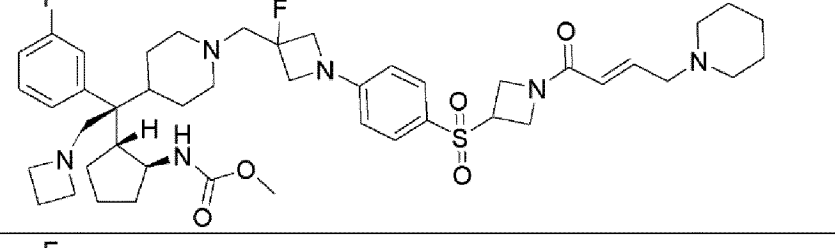
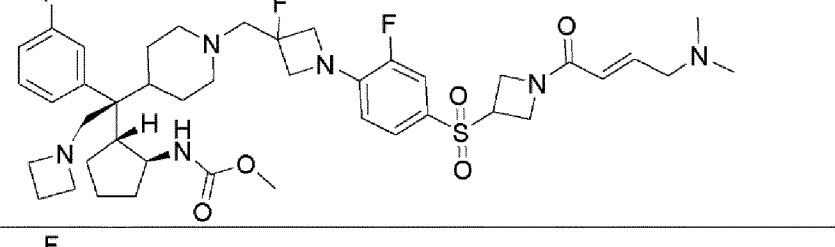
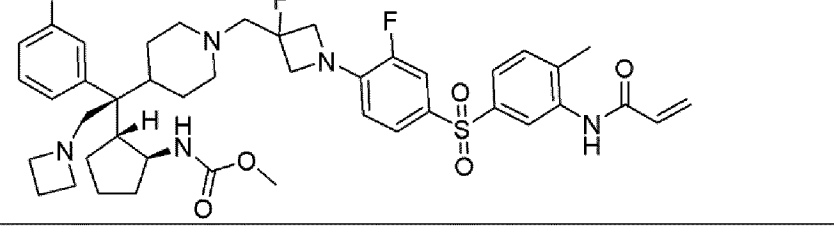
66		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-(((S)-1-(4-(дифтор(1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)метил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
67		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-(((S)-1-(4-(дифтор(1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)метил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
68		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-(((S)-1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
69		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-(((1-(4-(дифтор(1-((E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)метил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат

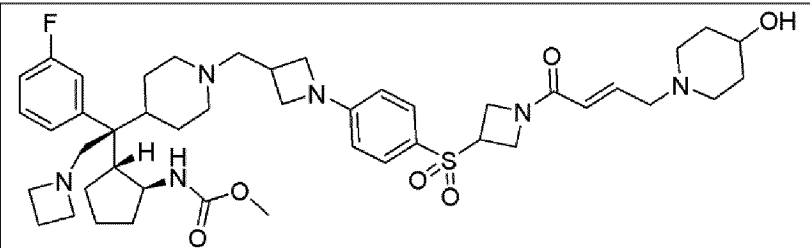
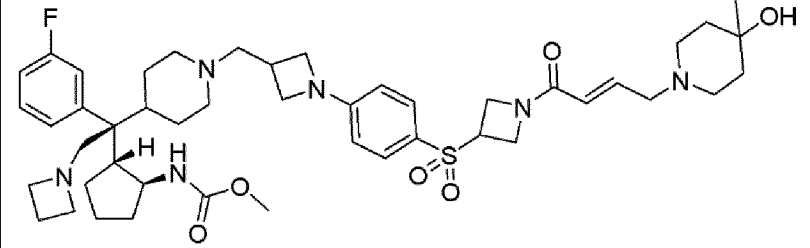
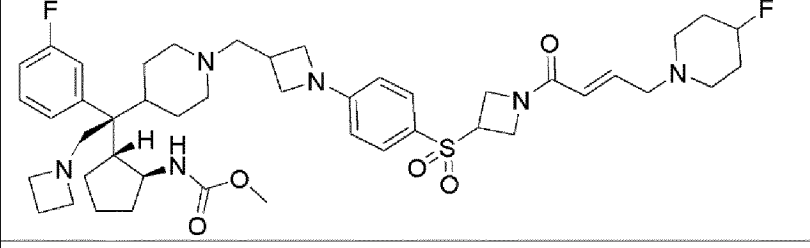
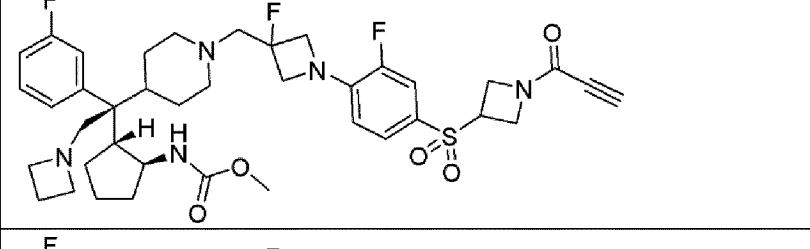
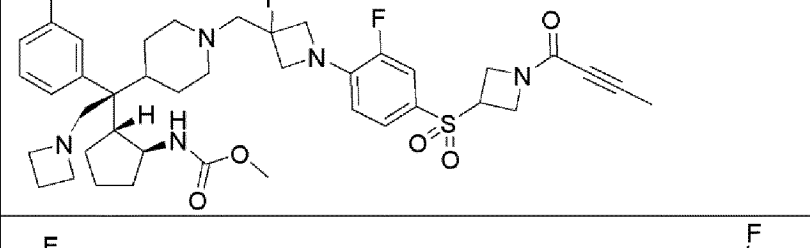
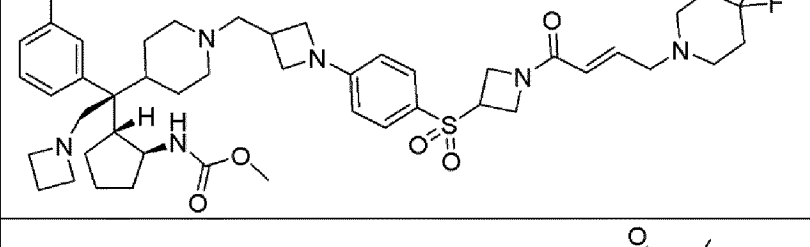
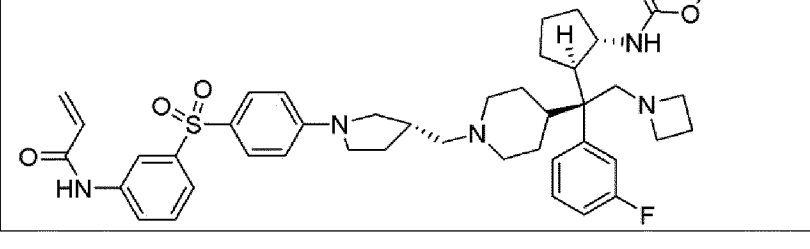
70		метил акриламидофенил)дифторметил)фенил)азетидин-3- ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3- фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
----	--	--

Соед. №	Структура	MS (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
71		805, 41
72		776, 43
73		
74		858, 08
75		858, 16
76		776, 01

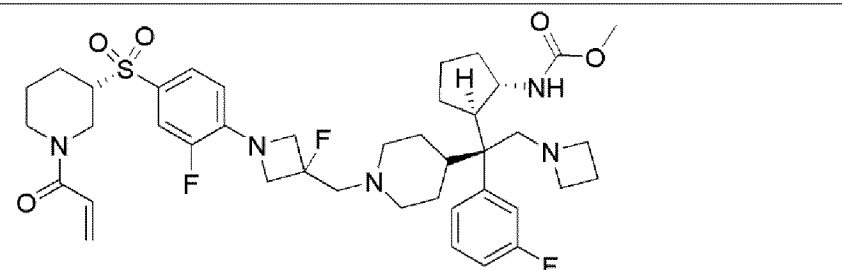
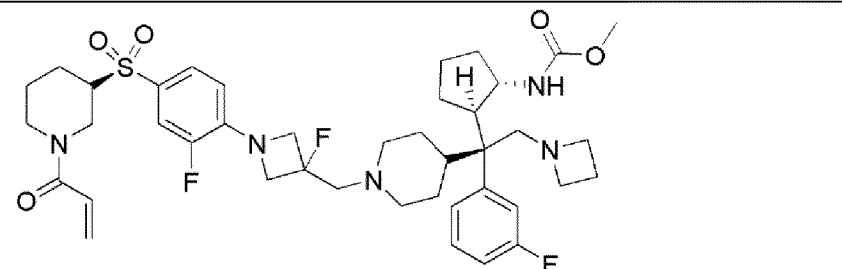
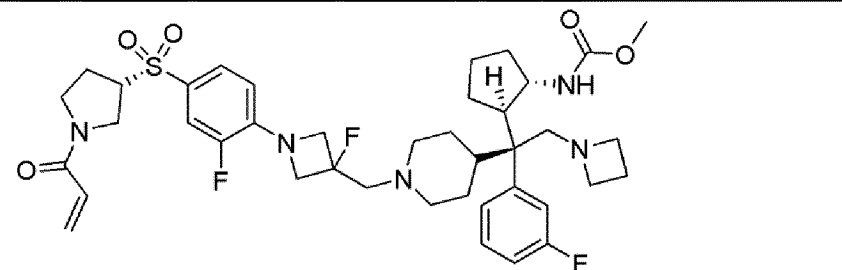
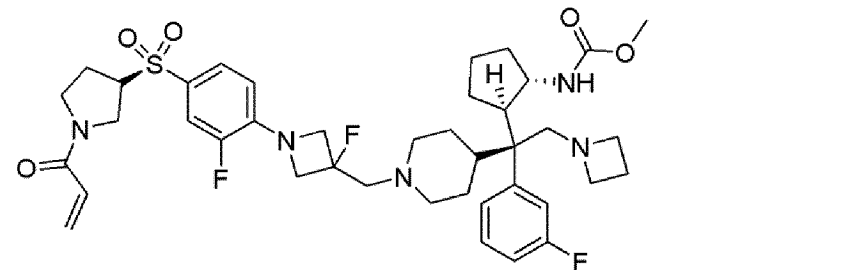
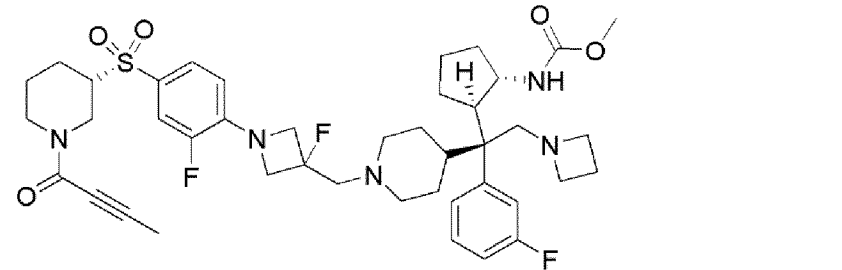
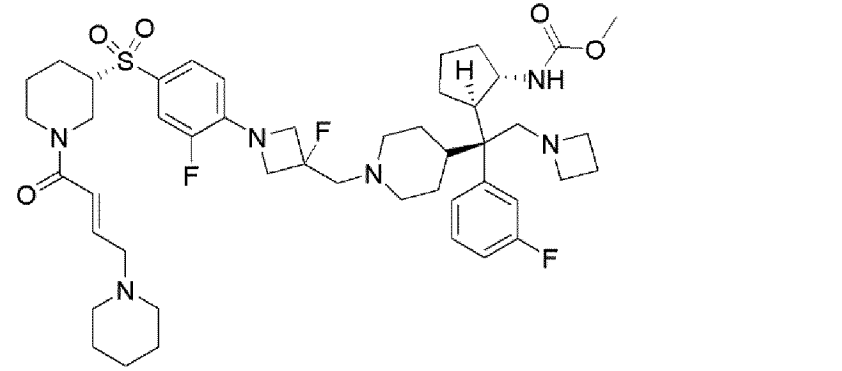
77		772,03
78		825,99
79		759,54
80		794,45
81		826,55
82		777,45
83		777,45

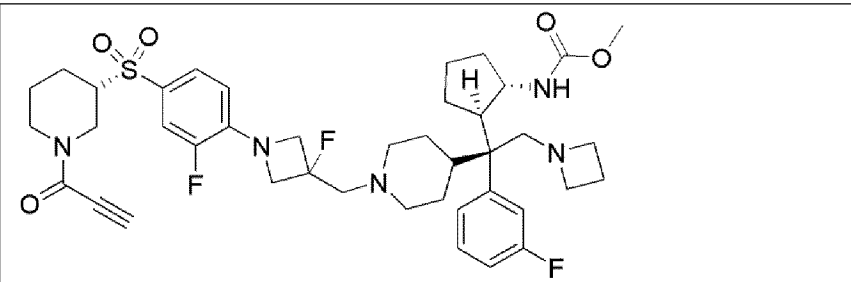
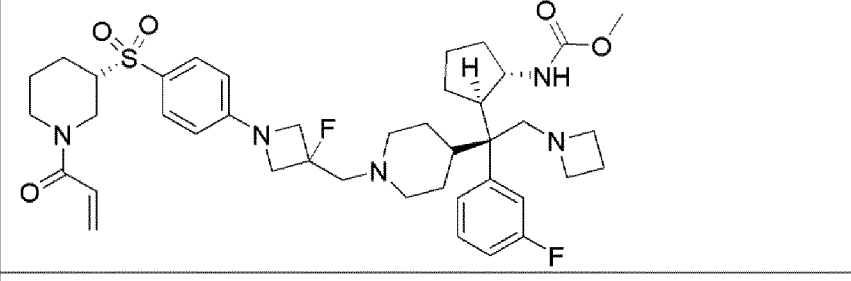
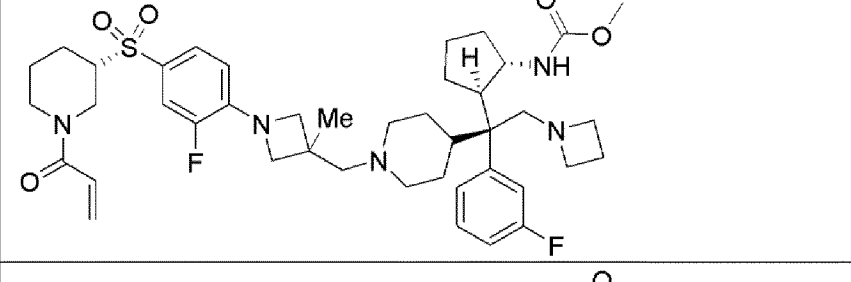
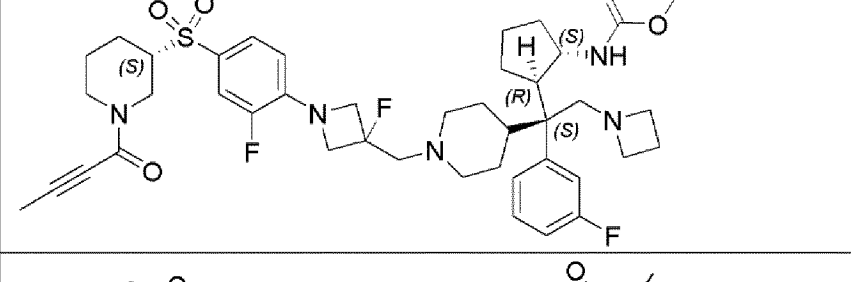
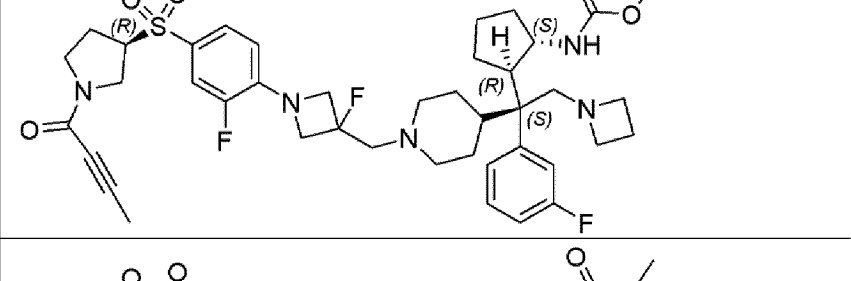
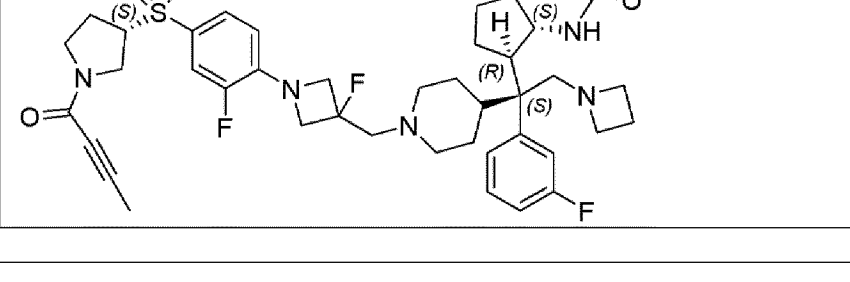
84		795, 27
85		777, 48
86		795, 38
87		795, 46
88		794, 39
89		812, 45
90		812, 50

91		824, 55
92		824, 42
93		758, 42
94		855, 56
95		837, 64
96		815, 44
97		808, 47

98		835, 55
99		849, 58
100		837, 60
101		756, 49
102		770, 47
103		855, 55
104		772, 54



105		786, 52
106		786, 52
107		772, 50
108		772, 49
109		798, 51
110		883, 62

111		784, 44
112		768, 49
113		782, 53
114		798, 46
115		784, 48
116		784, 38

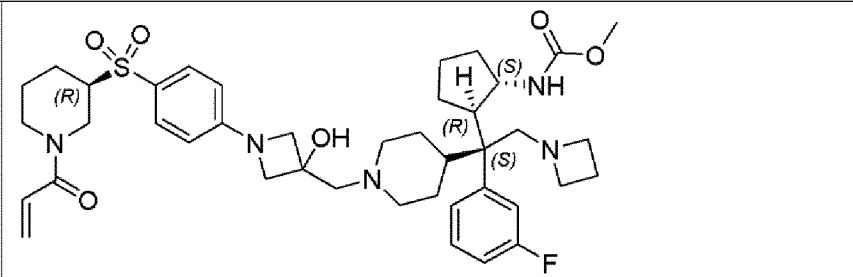
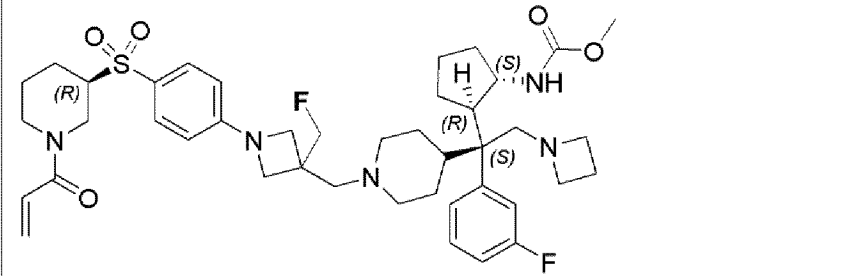
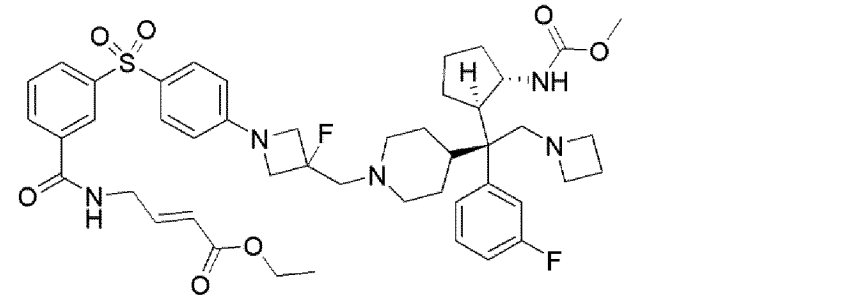
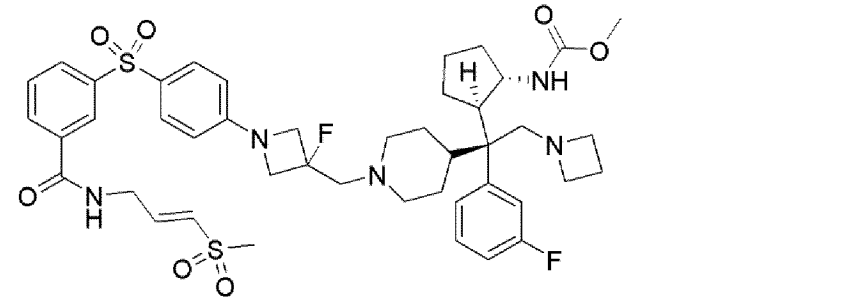
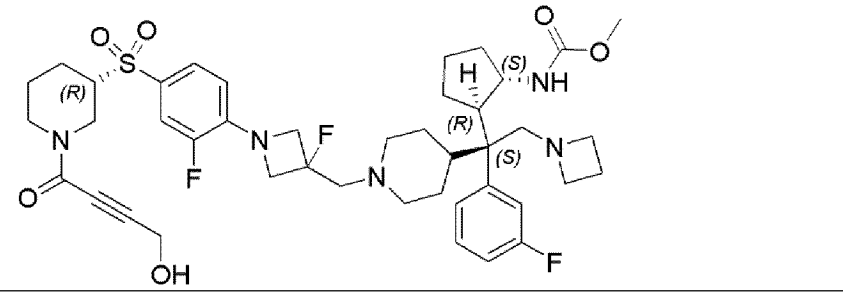
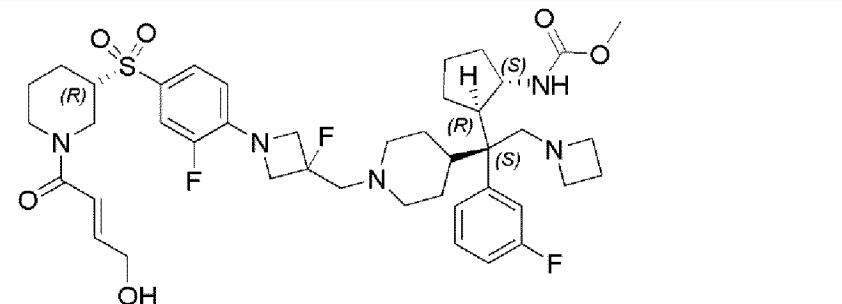
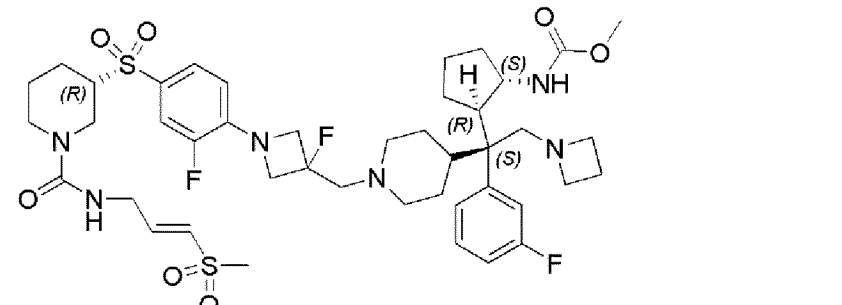
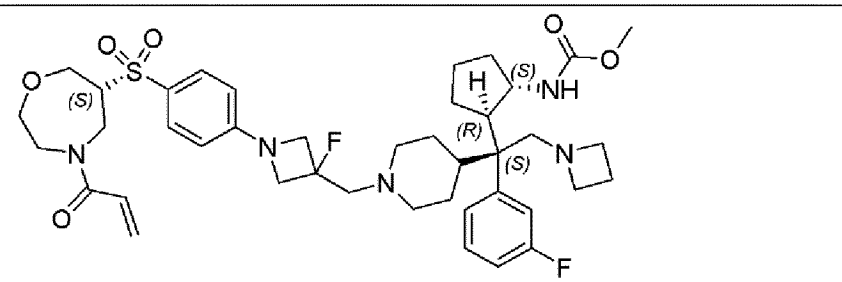
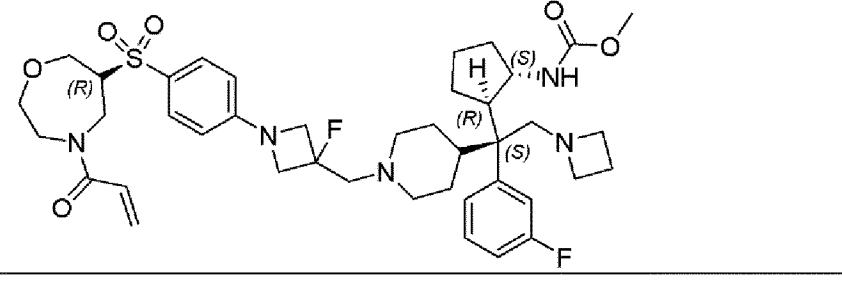
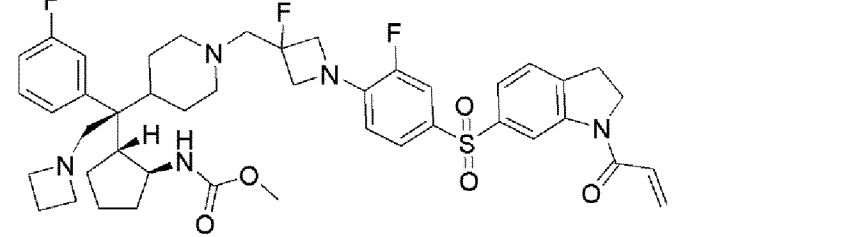
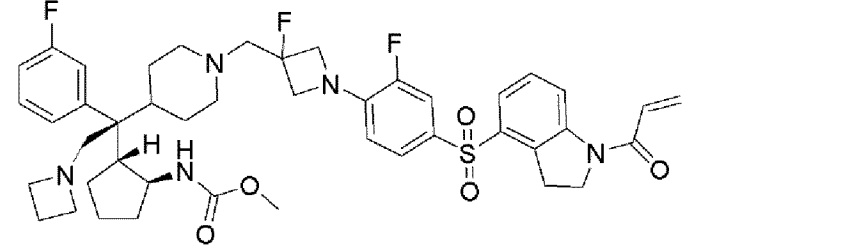
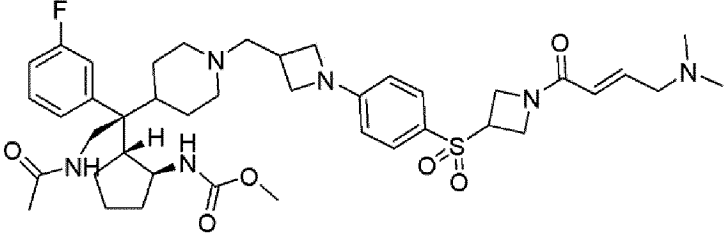
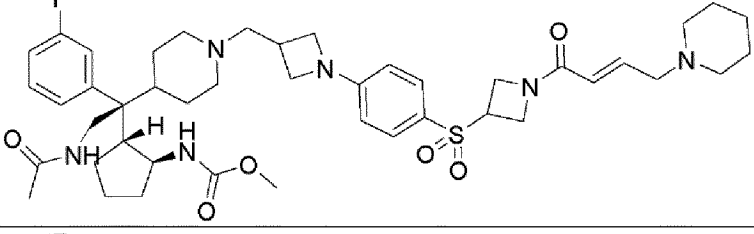
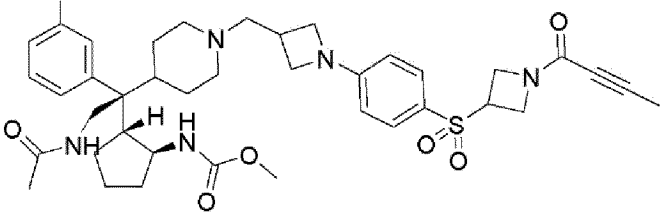
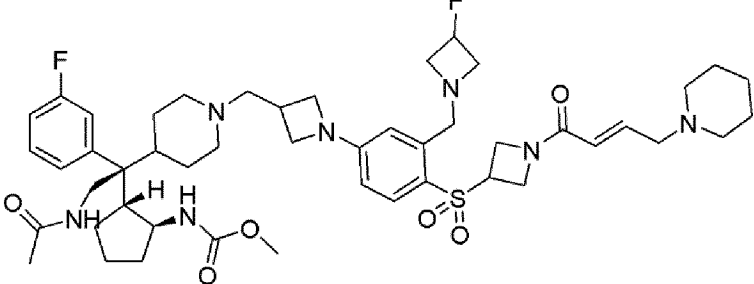
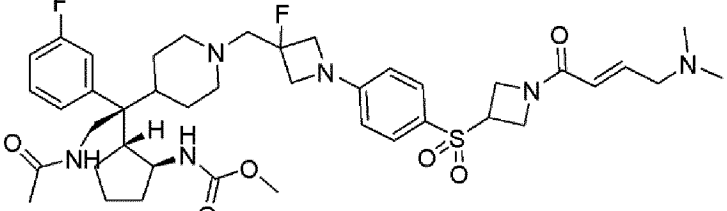
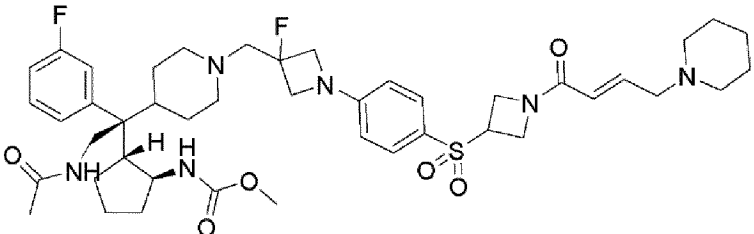
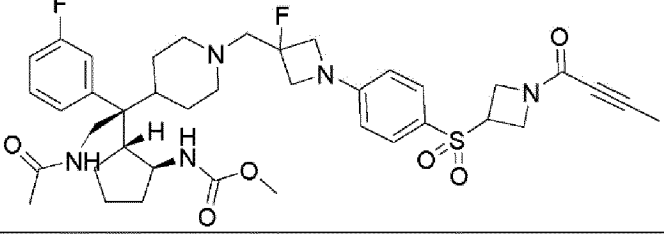
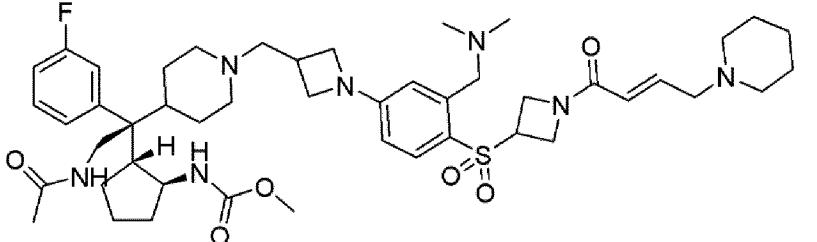
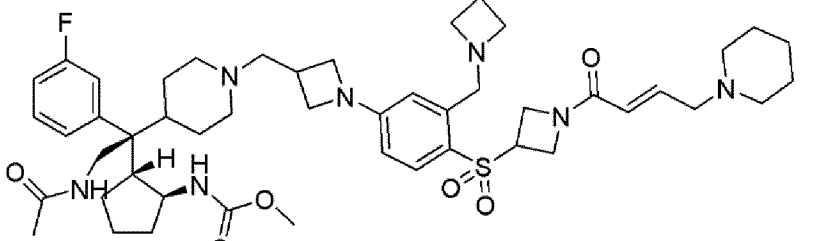
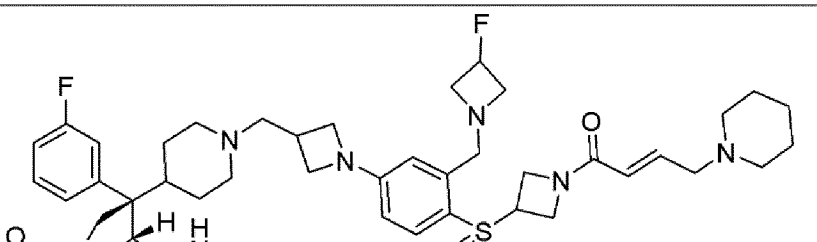
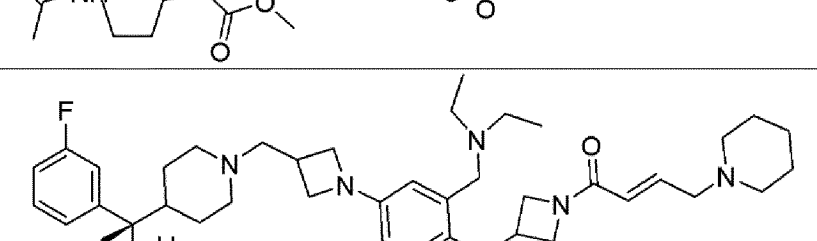
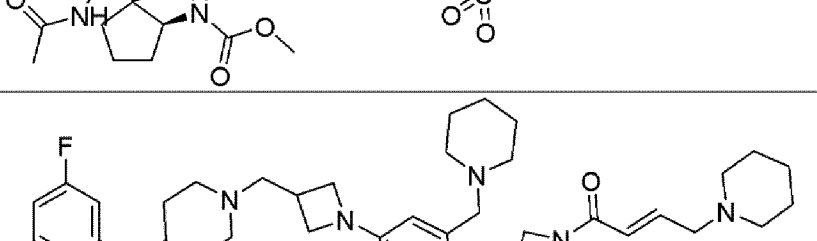
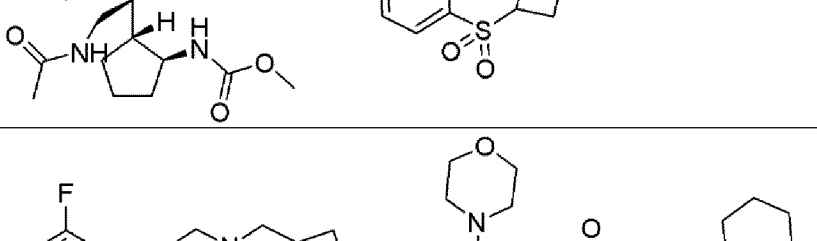
117		
118		782,56

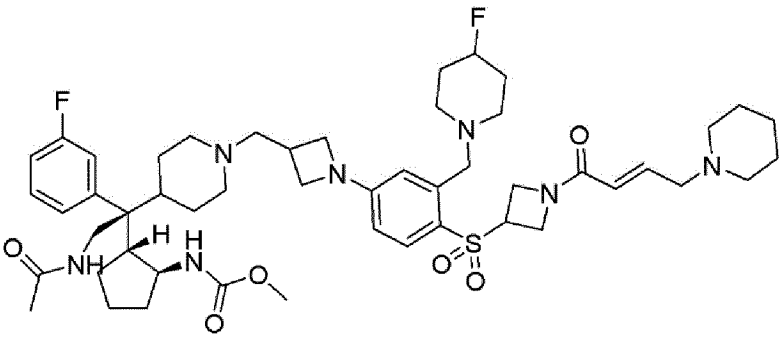
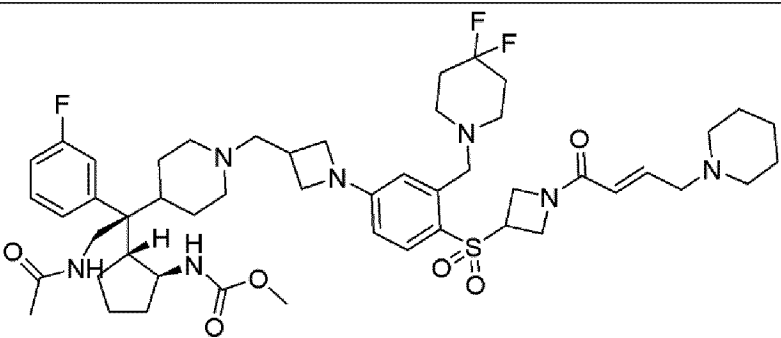
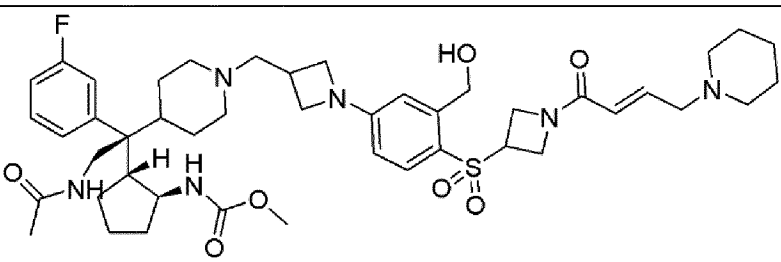
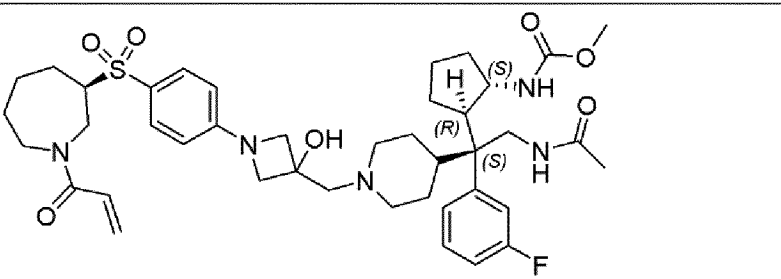
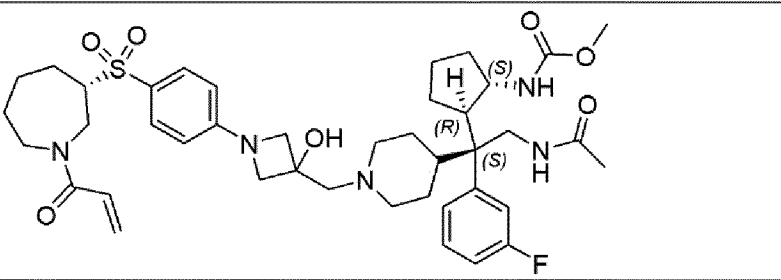
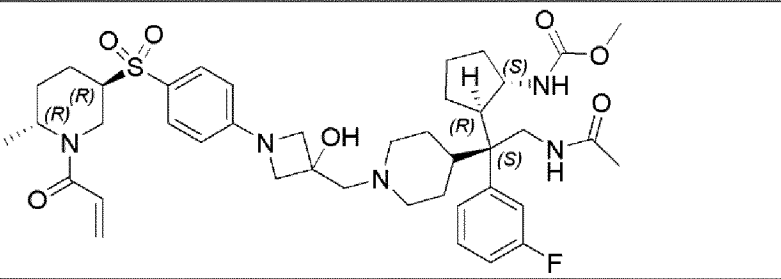
Таблица 1В

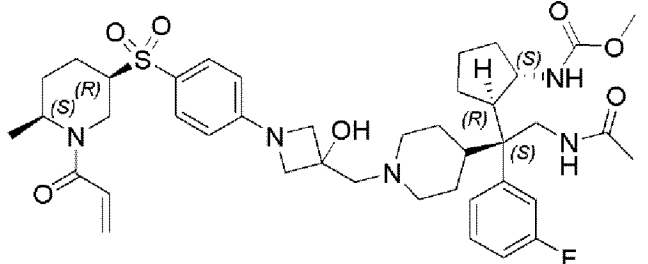
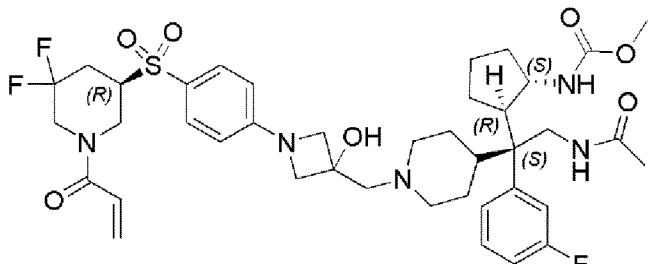
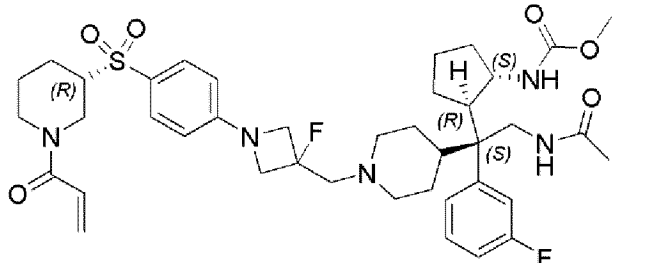
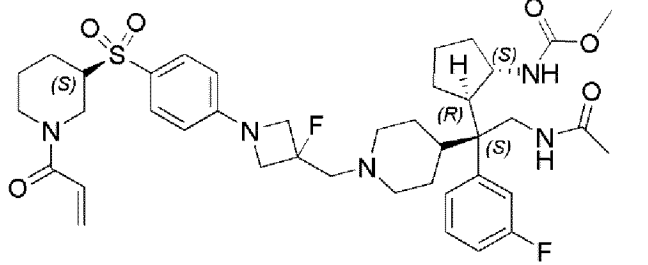
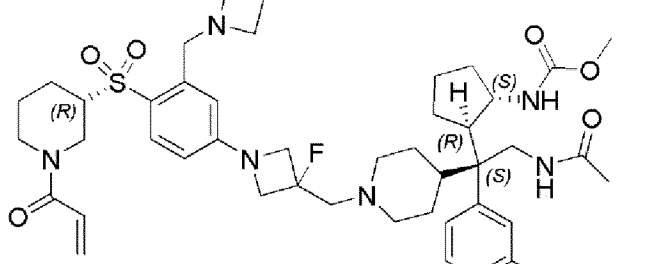
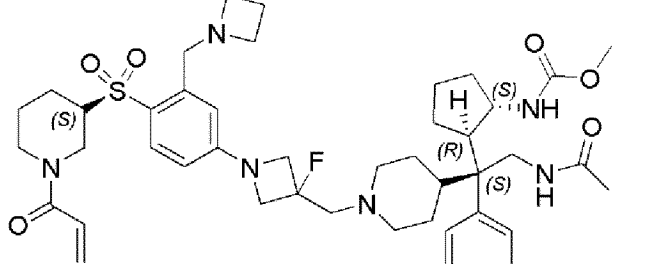
Соед. №	Структура	MS (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
119		862,62
120		868,56
121		814,49

122		816, 51
123		893, 57
124		748, 48
125		784, 49
126		820, 09
127		

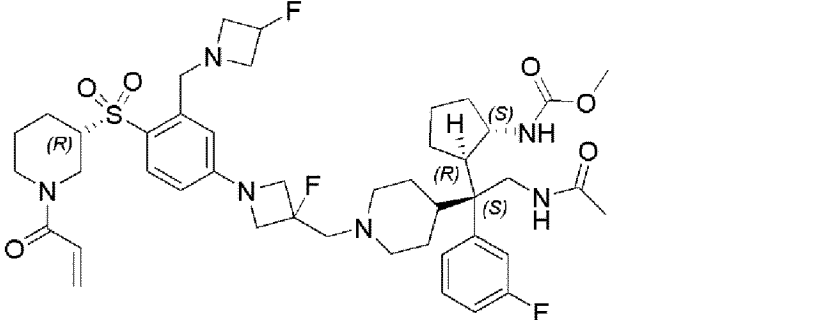
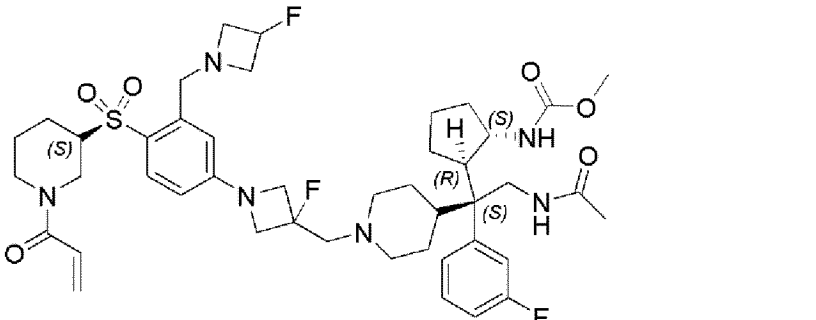
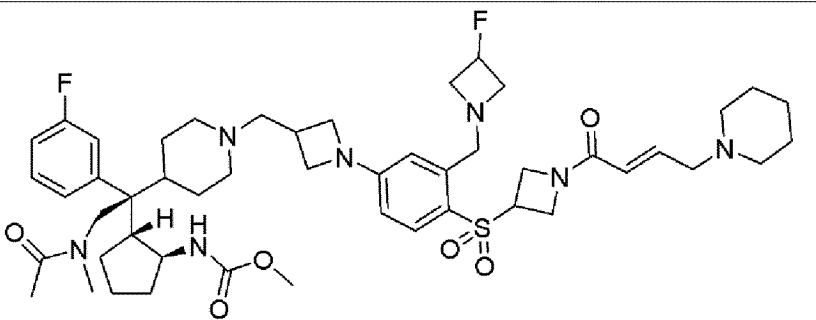
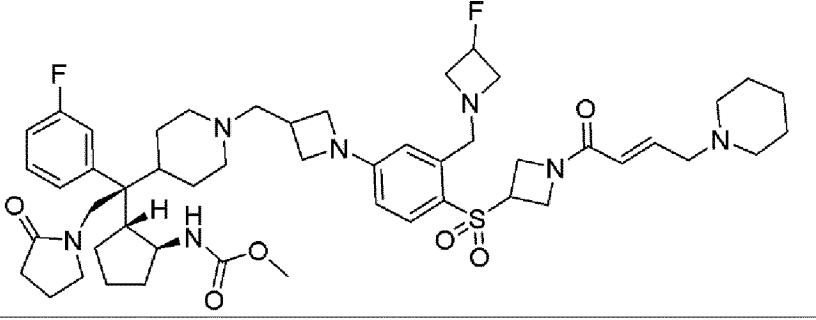
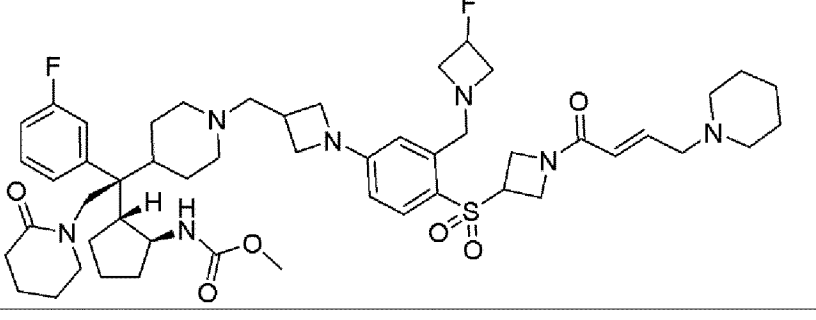
128		781,50
129		821,54
130		736,44
131		908,62
132		
133		
134		

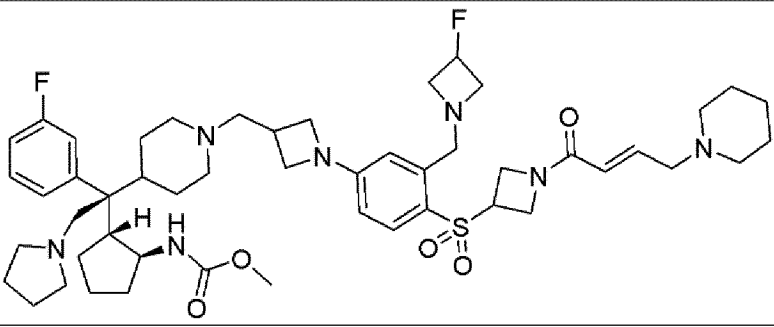
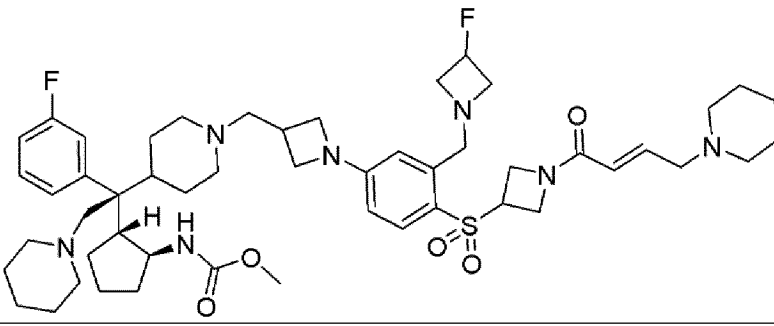
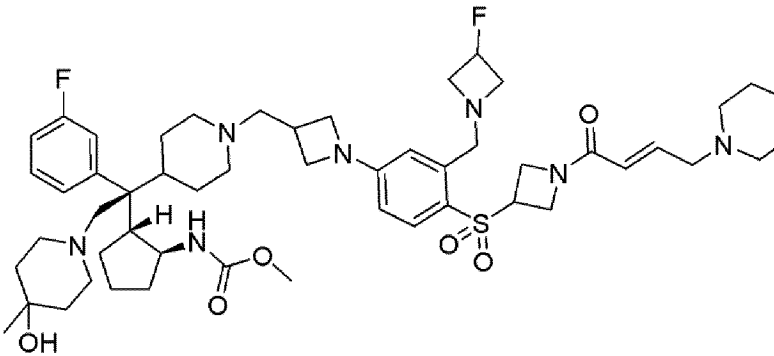
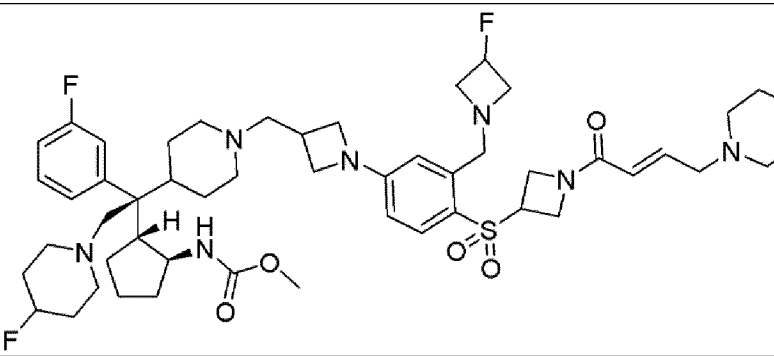
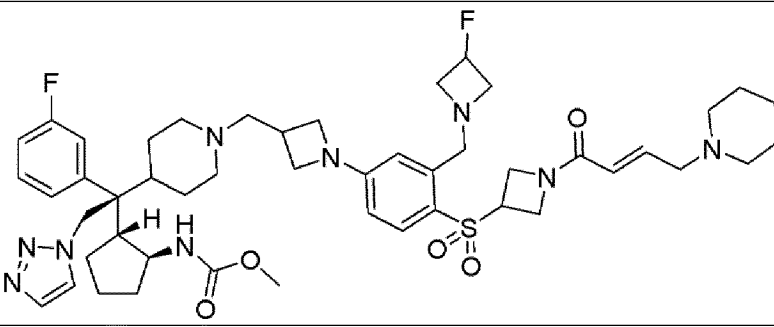
135		
136		
137		
138		
139		
140		

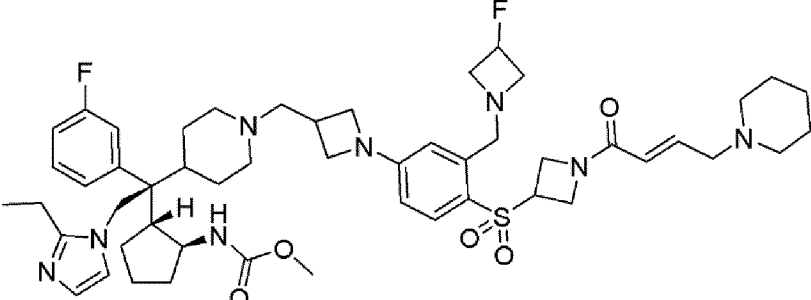
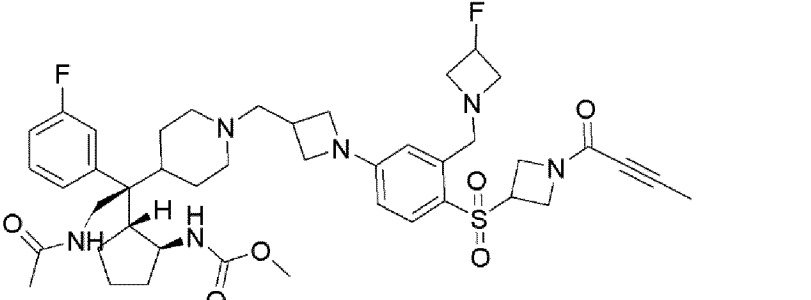
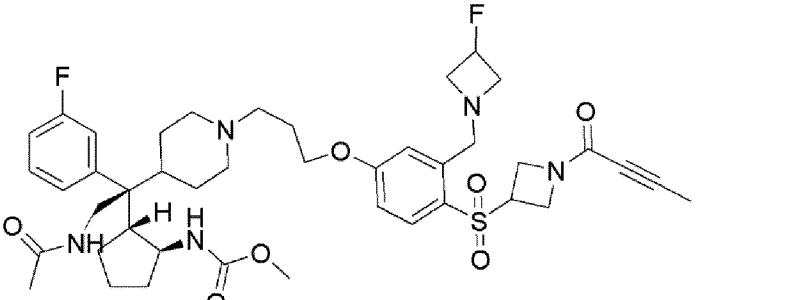
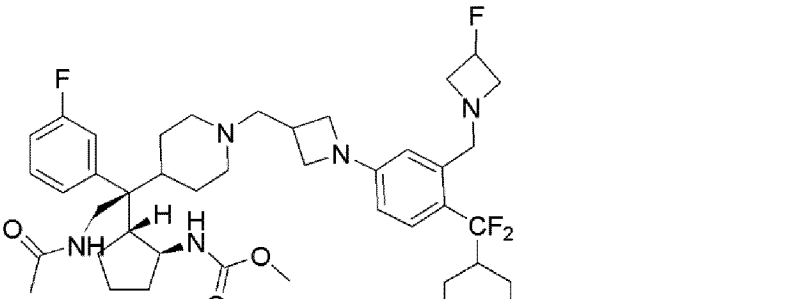
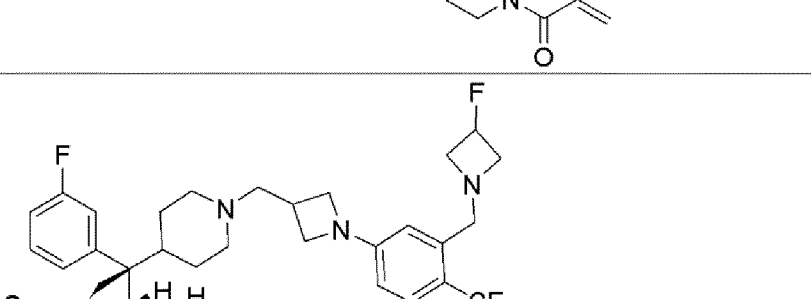
141		
142		
143		
144		
145		
146		

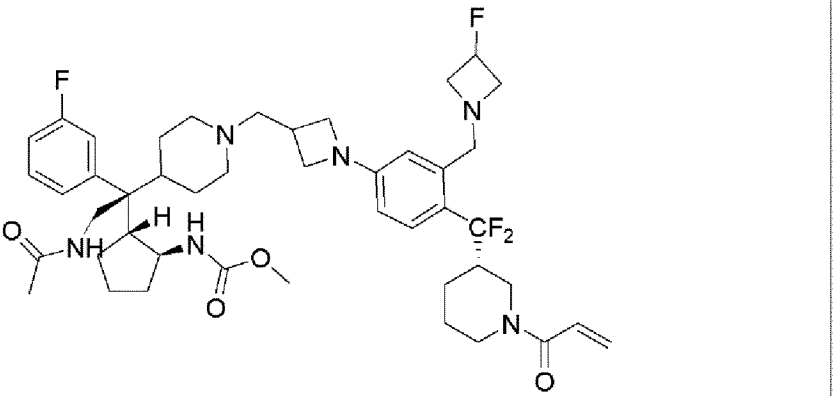
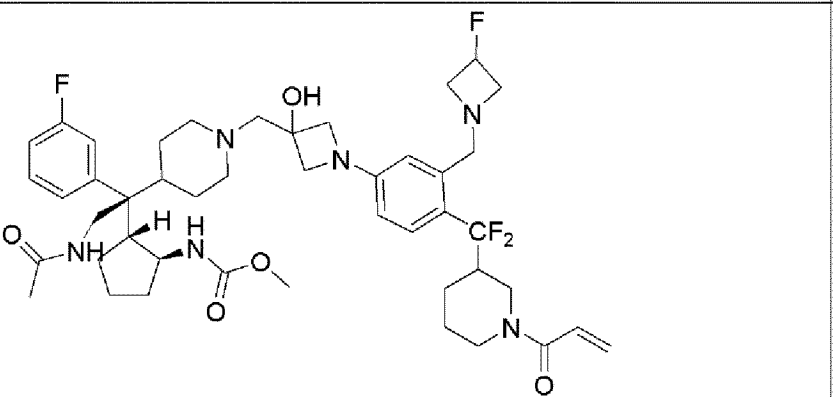
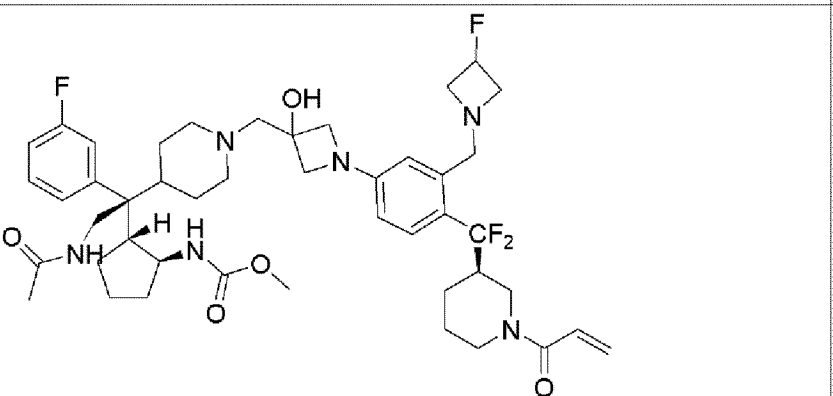
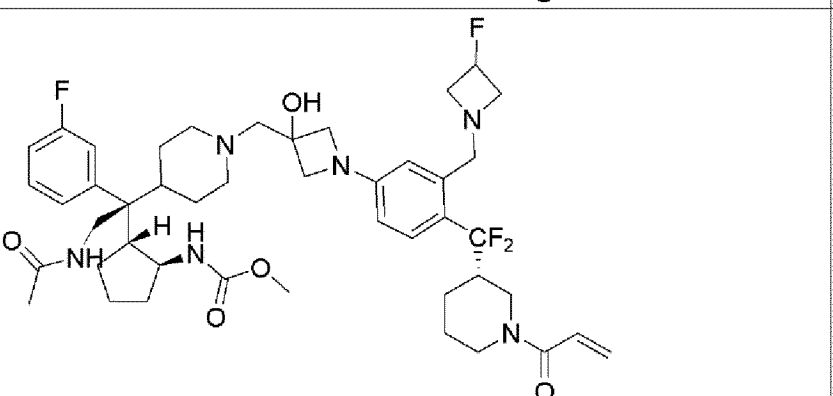
147		
148		
149		770, 47
150		
151		
152		

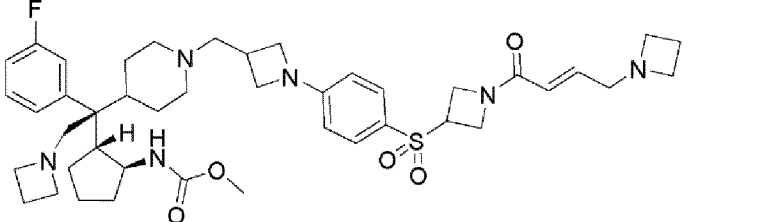
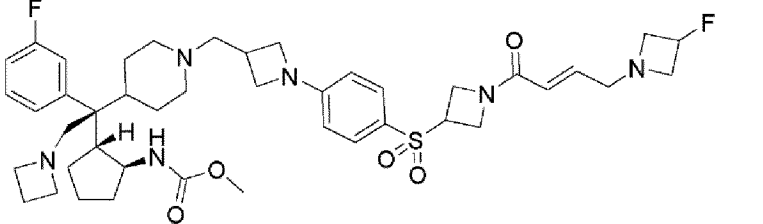
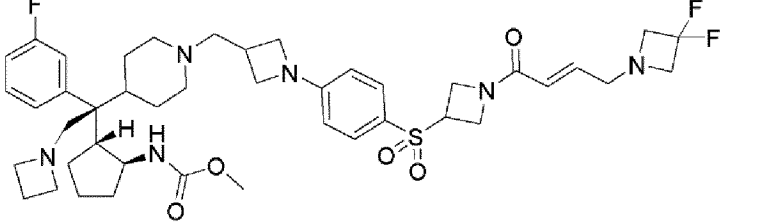
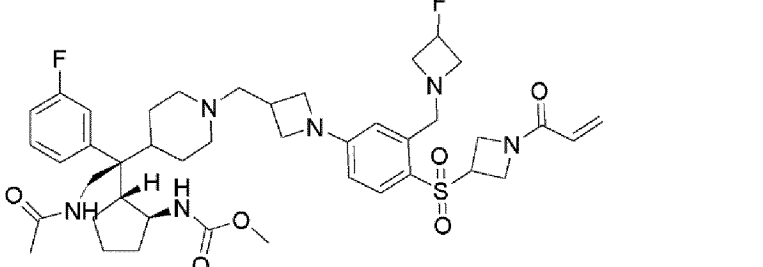
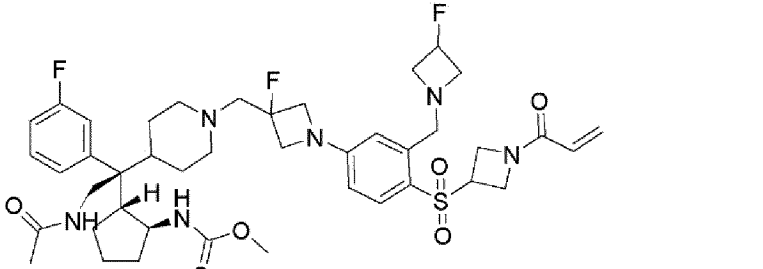
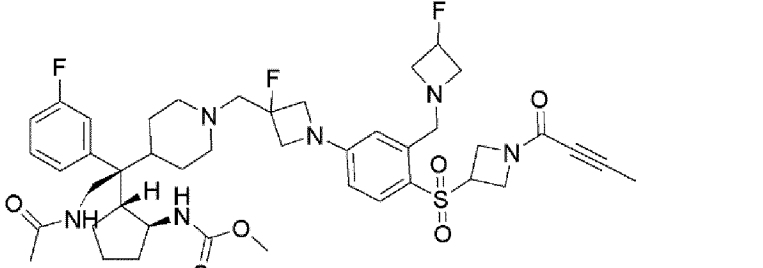


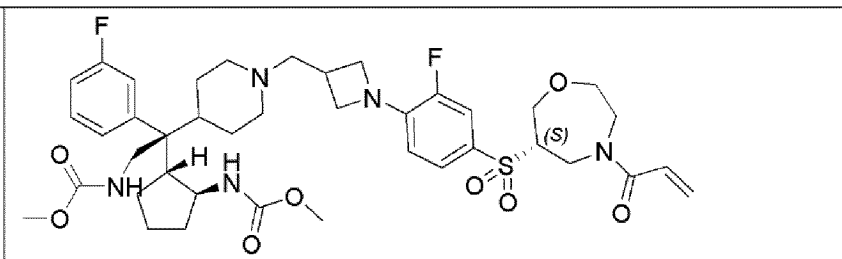
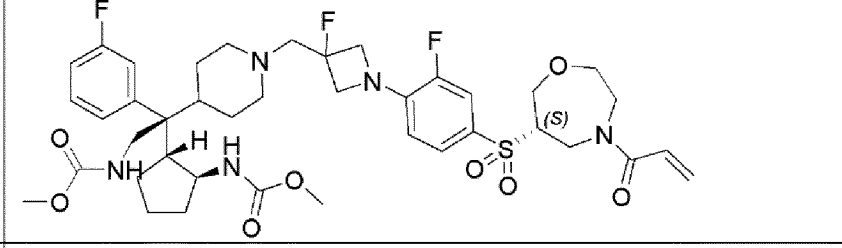
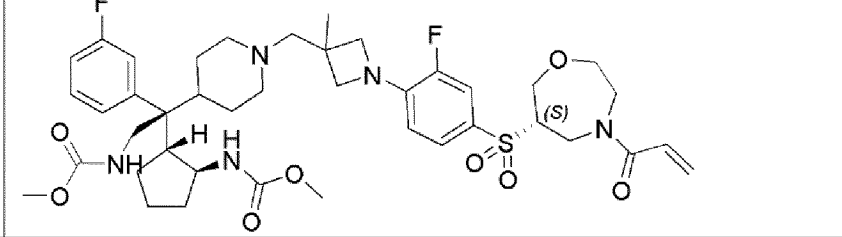
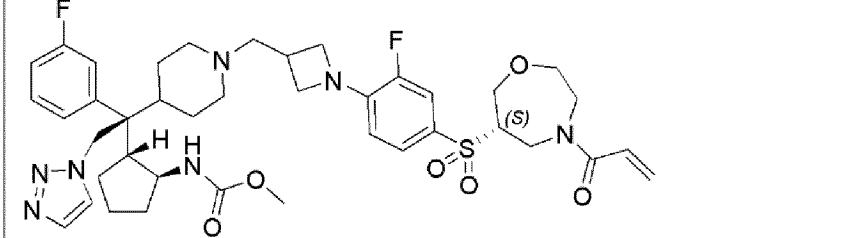
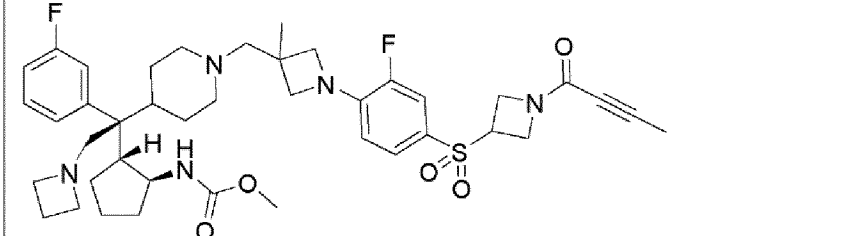
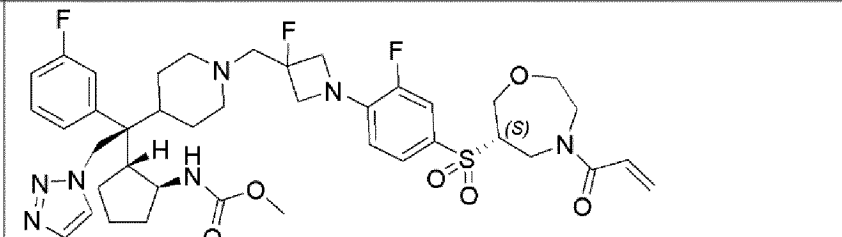
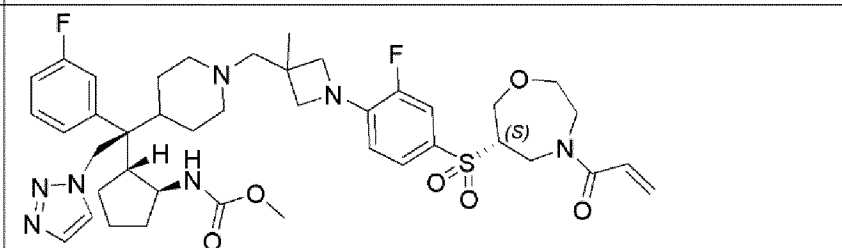
153		
154		
155		
156		
157		

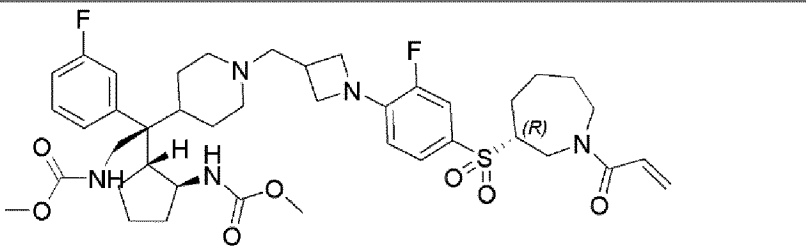
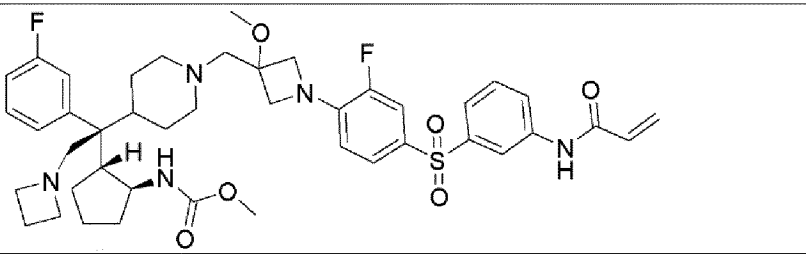
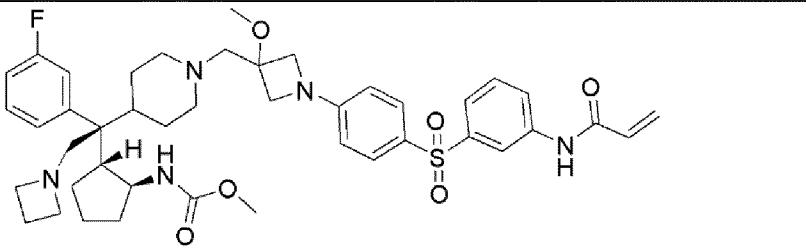
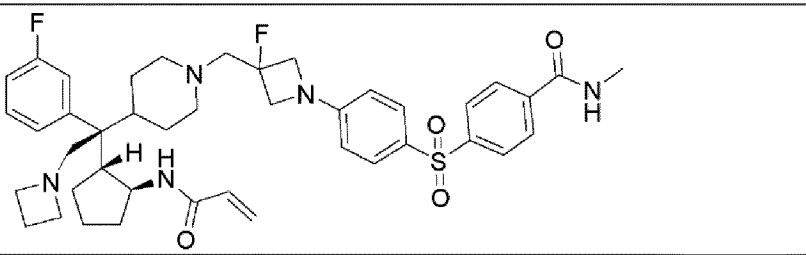
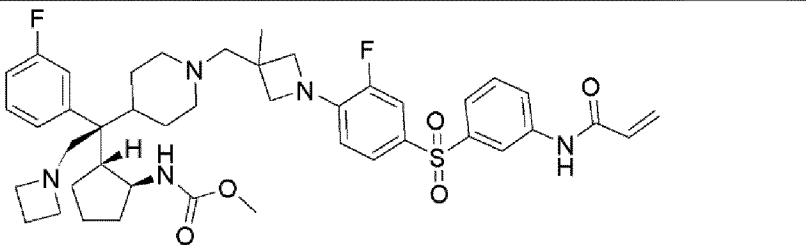
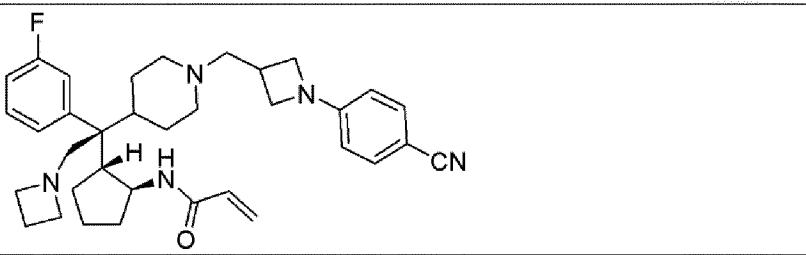
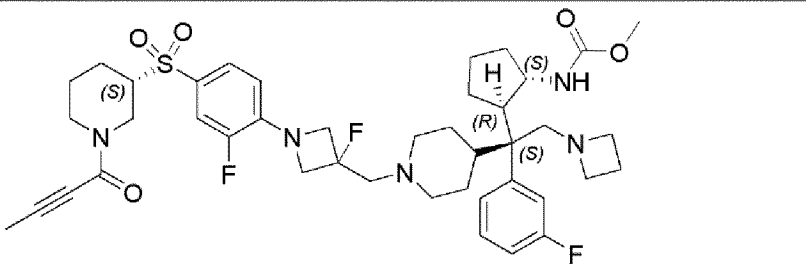
158		
159		
160		
161		
162		

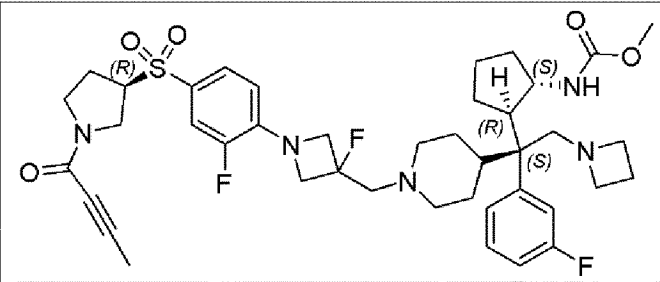
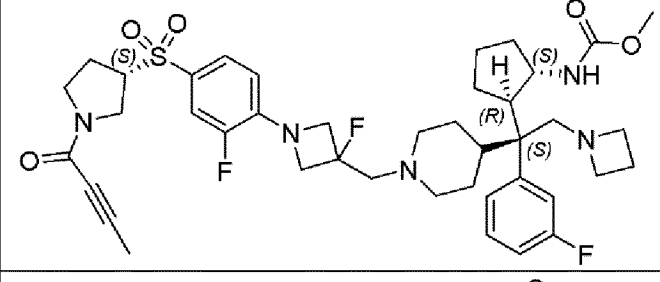
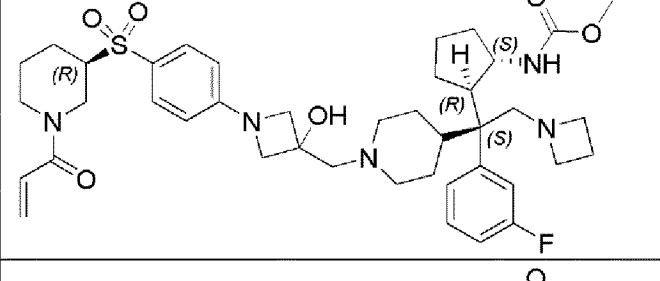
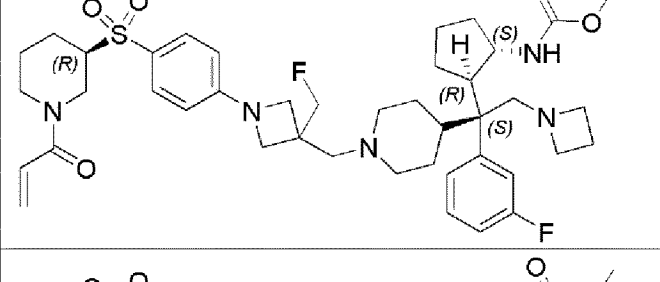
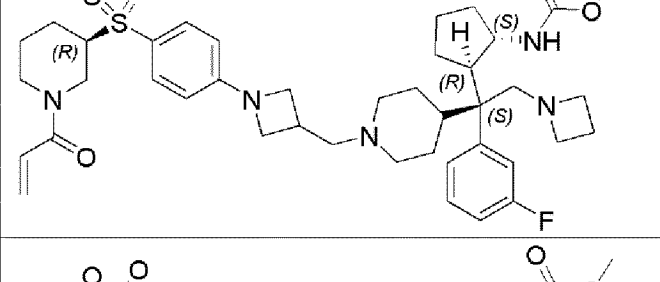
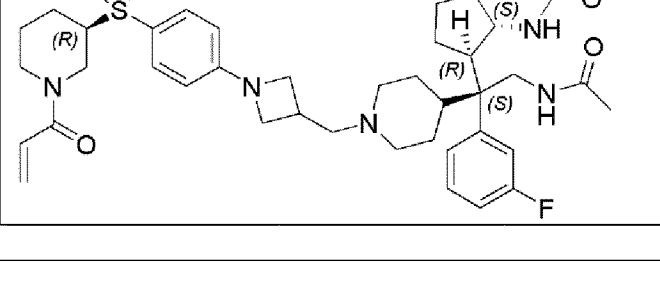
163		
164		823, 54
165		
166		
167		

168		
169		
170		
171		

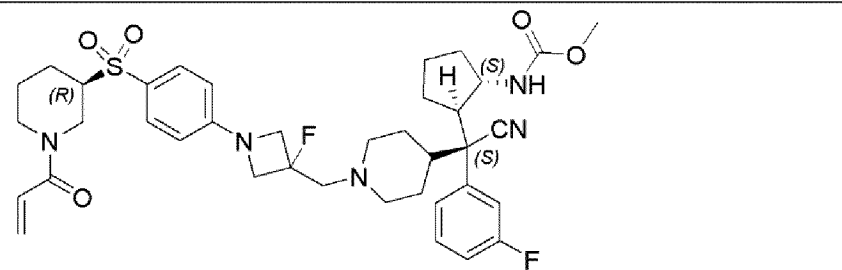
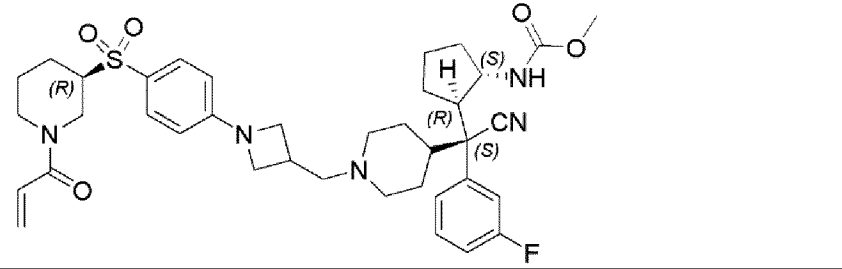
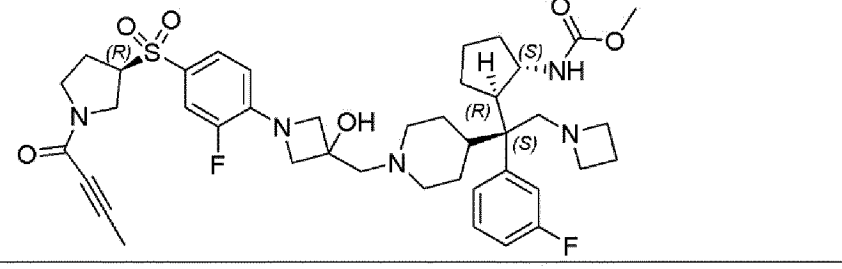
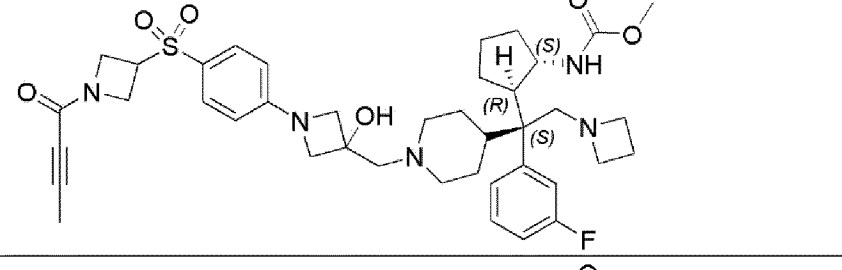
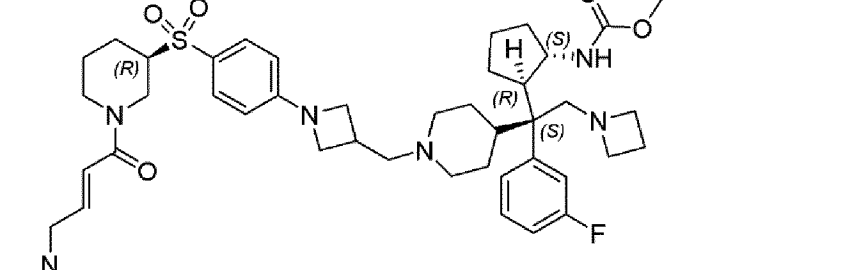
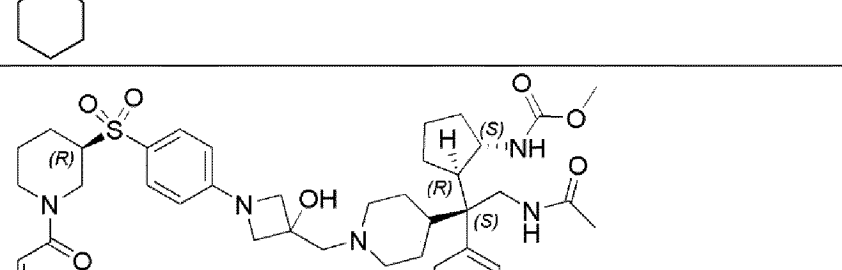
Соед. №	Структура	MS (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
173		791, 44
174		809, 50
175		827, 49
176		811, 53
177		829, 49
178		841, 52

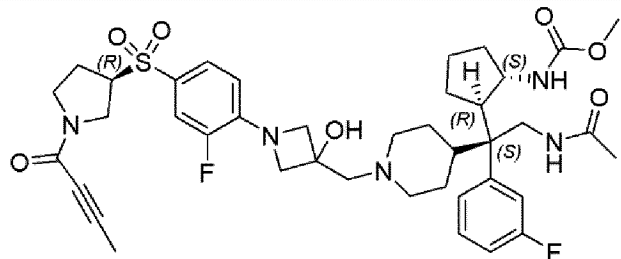
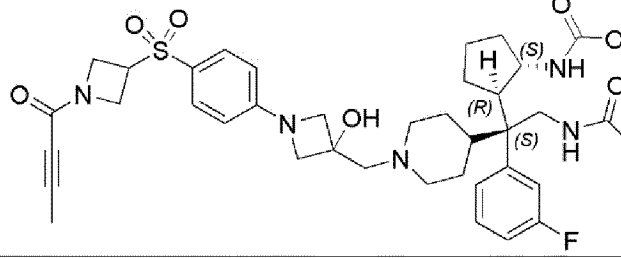
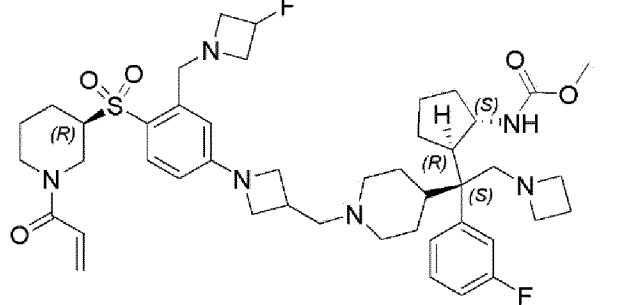
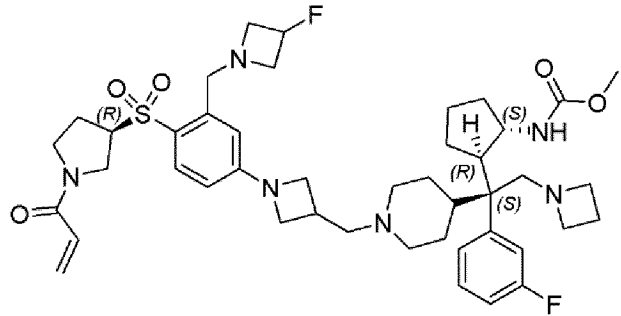
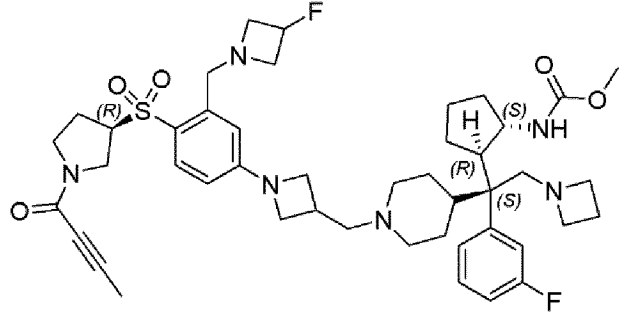
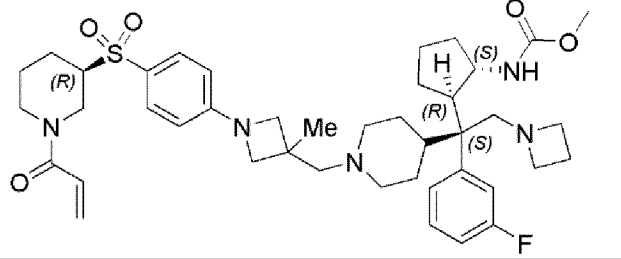
179		802,32
180		820,50
181		816,37
182		796,51
183		766,47
184		814,43
185		810,48

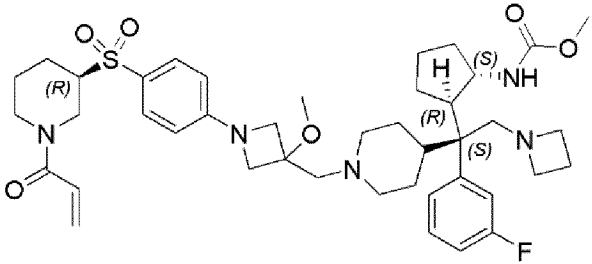
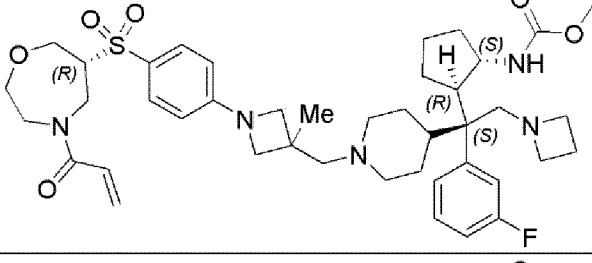
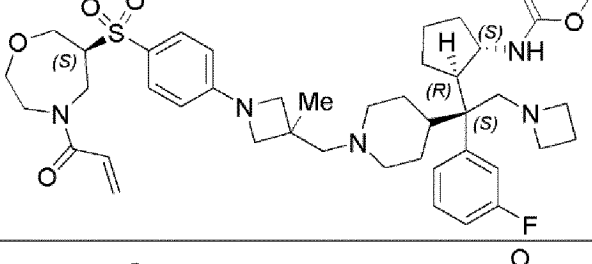
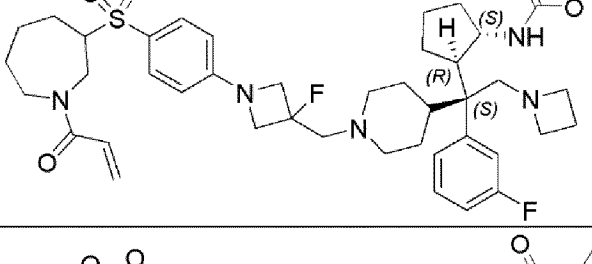
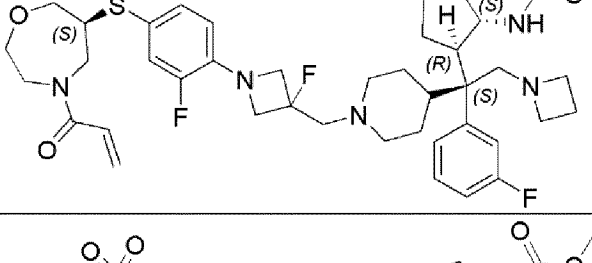
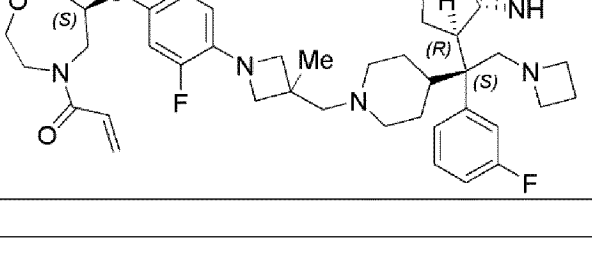
186		800, 51
187		806, 46
188		788, 45
189		760, 31
190		790, 46
191		570, 51
192		798, 44

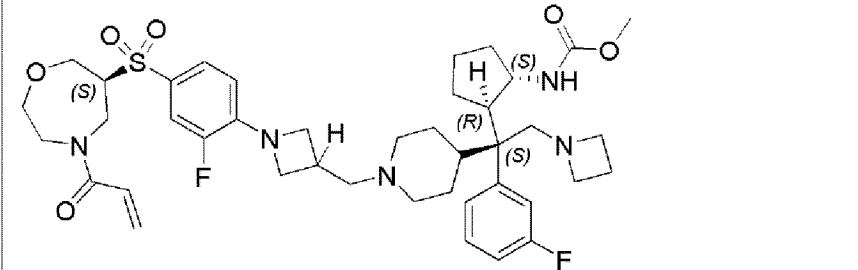
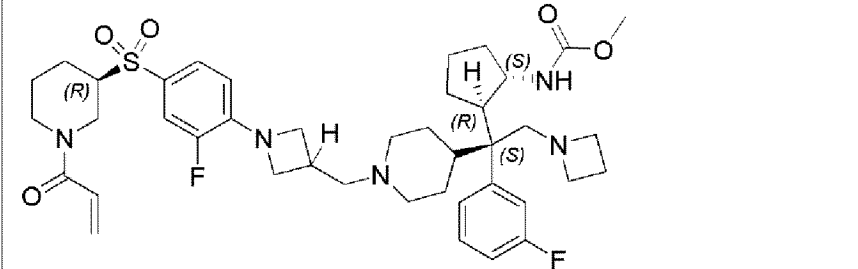
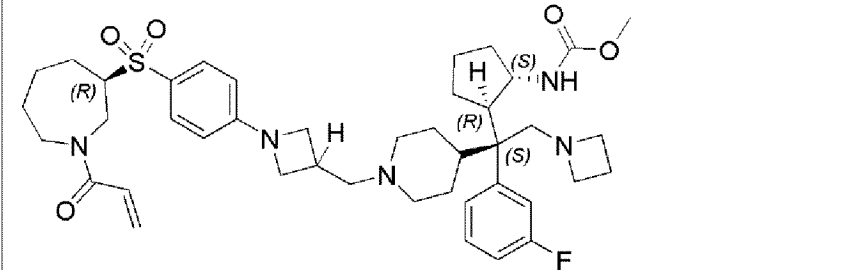
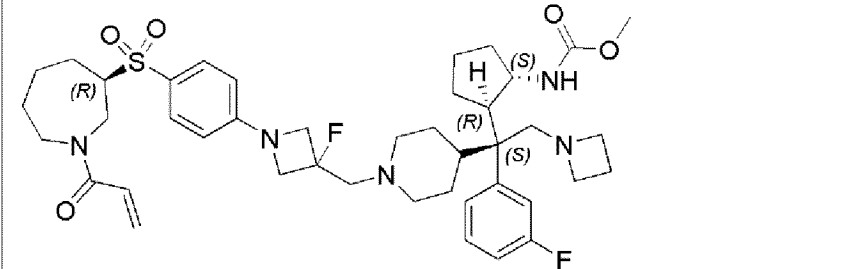
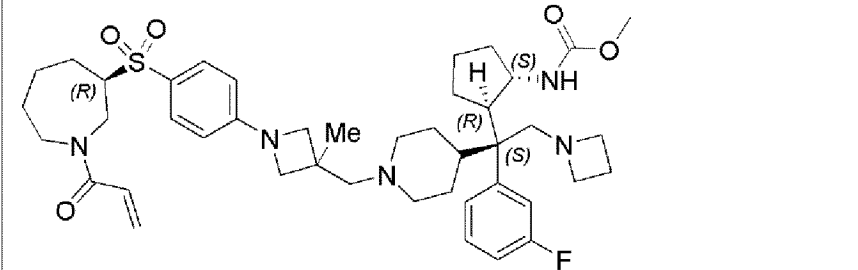
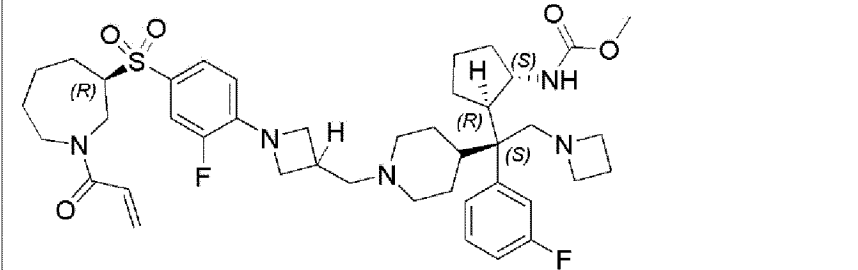
193		784, 48
194		784, 47
195		766, 51
196		782, 50
197		750, 48
199		752, 48



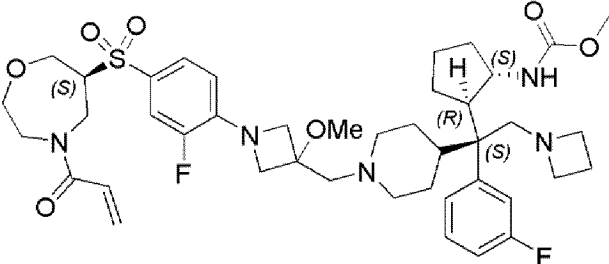
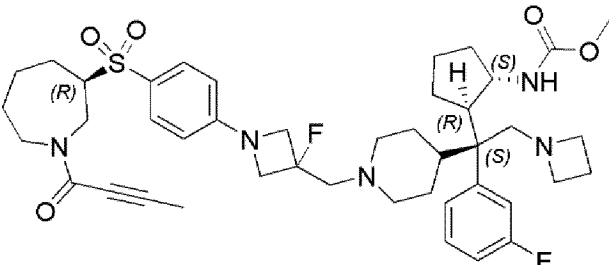
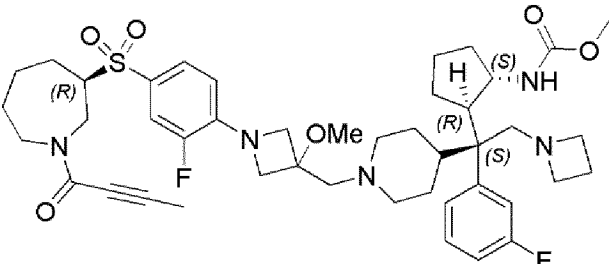
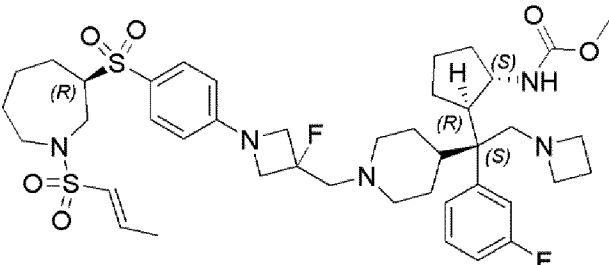
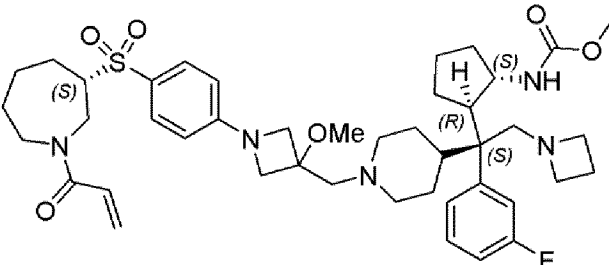
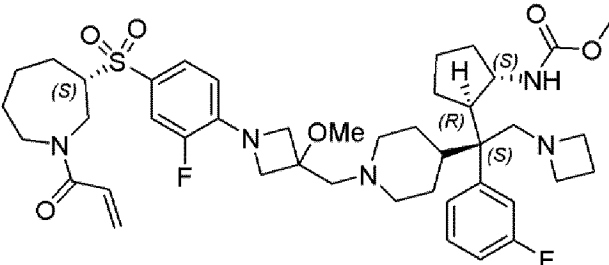
200		724, 44
201		706, 43
202		782, 43
203		750, 44
204		847, 63
205		768, 45

206		784, 44
207		752, 43
208		837, 62
209		823, 51
210		835, 57
211		764, 50

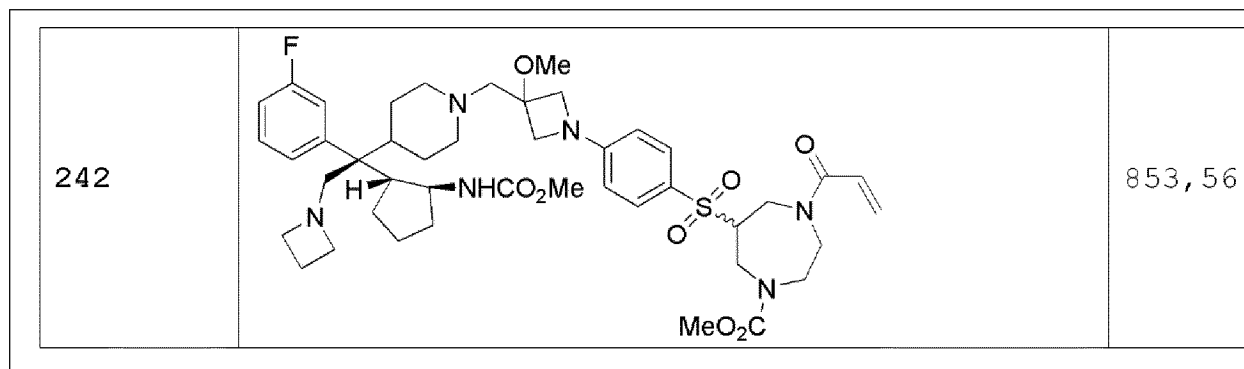
212		780, 52
213		780, 50
214		780, 49
215		782, 50
216		802, 47
217		798, 52

218		784, 48
219		768, 51
220		764, 52
221		782, 50
222		778, 52
223		782, 49

224	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5</chem>	800, 49
225	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5OC</chem>	796, 53
226	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5OC</chem>	794, 54
227	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5OC</chem>	812, 58
228	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5O</chem>	780, 51
229	<chem>COC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]1[C@@H]2CCN(C)C2[C@H]3CCN(C)C3[C@@H]4CCN(C)C4[C@@H]5C=CC(=O)N(S(=O)(=O)c6ccc(F)cc6)C5O</chem>	798, 50

230		814, 50
231		794, 51
232		824, 57
233		832, 49
234		794, 52
235		812, 50

236		782, 55
237		800, 50
238		M-1119
239		837, 35
240		793, 53
241		837, 53



[0229] Соединения по изобретению ингибируют менин и полезны для лечения ряда различных заболеваний и состояний. В частности, соединения по изобретению полезны в способах лечения заболевания или состояния, где ингибирование менина обеспечивает пользу, например рака и пролиферативных заболеваний. Способы по изобретению включают введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. Способы по настоящему изобретению также охватывают введение второго терапевтического средства субъекту в дополнение к соединению по изобретению. Второе терапевтическое средство выбирают из лекарственных средств, которые известны как полезные в лечении заболевания или состояния, которым страдает субъект, нуждающийся в них, например, таких как химиотерапевтическое средство и/или лучевая терапия, известные как полезные в лечении конкретного типа рака.

[0230] Соли, гидраты и сольваты соединений по изобретению также можно использовать в способах, раскрытых в настоящей заявке. Настоящее описание дополнительно включает все возможные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, включая как рацемические соединения, так и оптически активные изомеры. Если соединение по изобретению желательно в виде одного энантиомера, его можно получить либо путем разделения конечного продукта, либо путем стереоспецифического синтеза из изомерно чистого исходного вещества или с использованием хирального вспомогательного реагента, например, см. Z. Ma et al. др., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997). Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного вещества можно осуществить любым подходящим способом, известным в данной области. Кроме того, в ситуациях, когда возможны таутомеры соединений по изобретению, настоящее раскрытие предназначено для включения всех таутомерных форм соединений.

[0231] В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются энантиомерно обогащенными, например, энантиомерный избыток, или "эи", соединения составляет около 5% или больше, как измерено хиральной ВЭЖХ. В другом варианте осуществления эи составляет около 10%. В другом варианте осуществления эи составляет около 20%. В другом варианте осуществления эи составляет около 30%. В другом варианте осуществления эи составляет около 40%. В другом варианте осуществления эи составляет около 50%. В другом варианте осуществления эи составляет около 60%. В другом варианте осуществления эи составляет около 70%. В другом варианте



осуществления эи составляет около 80%. В другом варианте осуществления эи составляет около 85%. В другом варианте осуществления эи составляет около 90%. В другом варианте осуществления эи составляет около 91%. В другом варианте осуществления эи составляет около 92%. В другом варианте осуществления эи составляет около 93%. В другом варианте осуществления эи составляет около 94%. В другом варианте осуществления эи составляет около 95%. В другом варианте осуществления эи составляет около 96%. В другом варианте осуществления эи составляет около 97%. В другом варианте осуществления эи составляет около 98%. В другом варианте осуществления эи составляет около 99%.

[0232] Настоящее раскрытие охватывает получение и использование солей соединений по изобретению. В контексте настоящей заявки "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям или цвиттерионным формам соединений по изобретению. Соли соединений по изобретению могут быть получены в процессе конечного выделения и очистки соединений или отдельно путем взаимодействия соединения с кислотой, имеющей подходящий катион. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению могут быть солями присоединения кислот, образованными с фармацевтически приемлемыми кислотами. Примеры кислот, которые можно использовать для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как азотная, борная, хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Неограничивающие примеры солей соединений по изобретению включают, но не ограничиваются этим, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, бисульфат, 2-гидроксиэтансульфонат, фосфат, гидрофосфат, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицеролфосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, сукцинат, фумарат, малеат, аскорбат, изетионат, салицилат, метансульфонат, мезитиленсульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат, ундеканат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, этандисульфат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат. Кроме того, доступные аминокислоты, присутствующие в соединениях по изобретению, могут быть кватернизованы метил-, этил-, пропил- и бутил- хлоридами, бромидами и иодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерил- хлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенетилбромидами. В свете вышеизложенного подразумевается, что любая ссылка на соединения по изобретению, представленные в настоящей заявке, включают соединения по изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

[0233] Настоящее раскрытие охватывает получение и использование сольватов соединений по изобретению. Сольваты обычно существенно не изменяют физиологическую активность или токсичность соединений и, таким образом, могут

действовать как фармакологические эквиваленты. Термин "сольват", используемый в настоящей заявке, представляет собой комбинацию, физическую ассоциацию и/или сольватацию соединения по изобретению с молекулой растворителя, такую как, например, дисольват, моносольват или гемисольват, где отношение молекулы растворителя к соединению по изобретению составляет примерно 2:1, примерно 1:1 или примерно 1:2, соответственно. Эта физическая ассоциация включает различную степень ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. Таким образом, "сольват" включает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Соединения по изобретению могут присутствовать в сольватированных формах с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и т.п., и предполагается, что настоящее раскрытие включает как сольватированные, так и несольватированные формы соединений по изобретению. Одним из типов сольвата является гидрат. "Гидрат" относится к определенной подгруппе сольватов, в которых молекула растворителя представляет собой воду. Сольваты обычно могут функционировать как фармакологические эквиваленты. Получение сольватов известно в данной области. См., например, M. Caira *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 93 (3):601-611 (2004), в котором описано получение сольватов флуконазола с этилацетатом и водой. Аналогичное получение сольватов, гемисольватов, гидратов и т.п. описано в E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5 (1):Article 12 (2004), и A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Типичный, не ограничивающий, способ получения сольвата включает растворение соединения по изобретению в желаемом растворителе (органическом, воде или их смеси) при температурах выше 20°C до около 25°C с последующим охлаждением раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, и выделение кристаллов известными методами, например фильтрацией. Аналитические методы, такие как инфракрасная спектроскопия, могут использоваться для подтверждения присутствия растворителя в кристалле сольвата.

[0234] Настоящее раскрытие обеспечивает соединения по изобретению в качестве ингибиторов менина для лечения заболеваний и состояний, где ингибирование менина имеет полезный эффект. Соединения по изобретению типично имеют аффинность связывания (IC<sub>50</sub>) с менином меньше чем 100 мкМ, например меньше чем 50 мкМ, меньше чем 25 мкМ и меньше чем 5 мкМ, меньше чем около 1 мкМ, меньше чем около 0,5 мкМ, меньше чем около 0,1 мкМ, меньше чем около 0,05 мкМ или меньше чем около 0,01 мкМ. В одном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, где ингибирование менина обеспечивает пользу, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

[0235] Заболевания и состояния, опосредованные менином, можно лечить путем введения соединений по изобретению, поскольку эти соединения являются ингибиторами

менина. Настоящее раскрытие, таким образом, в основном направлено на способ для лечения состояния или расстройства, реагирующего на ингибирование менина, у животного, например человека, страдающего таким состоянием или расстройством, или имеющего риск его развития, при этом способ включает введение животному эффективного количества одного или нескольких соединений по изобретению.

[0236] Настоящее раскрытие также направлено на способ ингибирования менина у животного, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение животному эффективного количества по меньшей мере одного соединения по изобретению.

[0237] Способы по настоящему изобретению можно осуществить путем введения соединения по настоящему изобретению в виде чистого соединения или в виде фармацевтической композиции. Введение фармацевтической композиции или в чистом виде соединения по настоящему изобретению можно осуществить во время или после начала интересующего заболевания или состояния. Обычно фармацевтические композиции стерильны и не содержат токсичных, канцерогенных или мутагенных соединений, которые могли бы вызвать неблагоприятную реакцию при введении. Кроме того, предусмотрены наборы, содержащие соединение по настоящему изобретению и, необязательно, второе терапевтическое средство, упакованные отдельно или вместе, и листок-вкладыш с инструкциями по применению этих активных средств.

[0238] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, полезным для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование менина обеспечивает пользу. Второе терапевтическое средство отличается от соединения по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить одновременно или последовательно для достижения желаемого эффекта. Кроме того, соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить из одной композиции или двух отдельных композиций.

[0239] Второе терапевтическое средство вводят в количестве, обеспечивающем желаемый терапевтический эффект. Диапазон эффективных доз для каждого второго терапевтического средства известен в данной области, и второе терапевтическое средство вводят нуждающемуся в этом индивидууму в таких установленных диапазонах.

[0240] Соединение по изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить вместе в виде единой стандартной дозы или отдельно в виде нескольких стандартных доз, где соединение по изобретению вводят перед вторым терапевтическим средством или наоборот. Можно вводить одну или несколько доз соединения по изобретению и/или одну или несколько доз второго терапевтического средства. Соединение по изобретению поэтому можно использовать вместе с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами, например, но не ограничиваясь этим, противораковыми средствами.

[0241] Заболевания и состояния, которые можно лечить способами по настоящему

изобретению, включают, но не ограничиваются этим, рак и другие пролиферативные расстройства, воспалительные заболевания, сепсис, аутоиммунное заболевание и вирусную инфекцию. В одном варианте осуществления пациента-человека лечат с использованием соединения по изобретению или фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, где соединение вводят в количестве, достаточном для ингибирования активности менина у пациента.

[0242] В одном варианте осуществления заболевание, которое можно лечить соединением по изобретению, представляет собой рак. Примеры поддающегося лечению рака включают, но не ограничиваются этим, любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

Таблица 2

рак надпочечников	лимфоэпителиома
Ацинарная аденокарцинома	лимфома
акустическая неврома	острый лимфоцитарный лейкоз
акральная лентигиозная меланома	острый миелогенный лейкоз
акроспирома	хронический лимфоцитарный лейкоз
острый эозинофильный лейкоз	рак печени
острый эритроидный лейкоз	мелкоклеточный рак легкого
острый лимфобластный лейкоз	немелкоклеточный рак легкого
острый мегакариобластный лейкоз	MALT лимфома
острый моноцитарный лейкоз	злокачественная фиброзная гистиоцитома
острый промиелоцитарный лейкоз	злокачественная опухоль оболочки периферического нерва
аденокарцинома	злокачественная тритон-опухоль
аденоидная кистозная карцинома	лимфома из клеток мантийной зоны
аденома	B-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
аденоматоидная одонтогенная опухоль	базофильный лейкоз
аденоквамозная карцинома	медиастинальная герминогенная опухоль
жировая опухоль	медуллярная карцинома молочной железы
адренкортикальная карцинома	медуллярный рак щитовидной железы,
T-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	медуллобластома
агрессивный NK-клеточный лейкоз	меланома,
СПИД-связанная лимфома	менингиома,
альвеолярная рабдомиосаркома	рак из клеток Меркеля

альвеолярная саркома мягких тканей	мезотелиома
амелобластная фиброма	метастатическая уротелиальная карцинома
анапластическая крупноклеточная лимфома	смешанная опухоль Мюллера
анапластический рак щитовидной железы	муцинозная опухоль
ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома,	множественная миелома
ангиомиолипома	опухоль мышечной ткани
ангиосаркома	фуноидный микоз
астроцитомы	миксоидная липосаркома
атипичная тератоидная рабдоидная опухоль	миксома
В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз	миксосаркома
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	назофарингеальная карцинома
В-клеточная лимфома	невринома
базальноклеточная карцинома	нейробластома
рак желчных путей	нейрофиброма
рак мочевого пузыря	неврома
бластома	нодулярная меланома
рак кости	рак глаза
опухоль Бреннера	олигоастроцитомы
опухоль Брауна	олигодендроглиомы
лимфома Беркетта	онкоцитомы
рак молочной железы	менингиома оболочки зрительного нерва
рак головного мозга	опухоль зрительного нерва
карцинома	рак ротовой полости
карцинома in situ	остеосаркома
карциносаркома	рак яичника
опухоль хряща	опухоль Панкоста
цементомы	папиллярный рак щитовидной железы
миелоидная саркома	параганглиома
хондрома	пинеалобластома
хордома	пинеоцитомы

хориокарцинома	питуицитомы
папиллома хороидного сплетения	питуитарная аденома
светлоклеточная саркома почки	питуитарная опухоль
краниофарингиома	плазмацитома
кожная Т-клеточная лимфома	полиэмбриома
цервикальный рак	Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников
колоректальный рак	первичная лимфома центральной нервной системы
болезнь Дегоса	первичная эффузионная лимфома
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	первичный перитонеальный рак
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	рак предстательной железы
дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль,	рак поджелудочной железы
дизгерминома	фарингеальный рак
эмбриональная карцинома	псевдомиксома брюшины
опухоль эндокринных желез	почечноклеточная карцинома
опухоль эндодермального синуса	почечная медуллярная карцинома
энтеропатия-ассоциированная Т-клеточная лимфома	ретинобластома
рак пищевода	рабдомиома
утробный плод в плоде	рабдомиосаркома
фиброма	трансформация Рихтера
фибросаркома	рак прямой кишки
фолликулярная лимфома	саркома
фолликулярный рак щитовидной железы	шванноматоз
ганглионеврома	семинома
желудочно-кишечный рак	опухоль из клеток Сертоли
герминогенная опухоль	опухоль стромы полового тяжа яичников
гестационная хориокарцинома	перстневидноклеточная карцинома
гигантоклеточная фибробластома	рак кожи
гигантоклеточная опухоль кости	мелкокруглоклеточные опухоли

глиальная опухоль	мелкоклеточная карцинома
мультиформная глиобластома	саркома мягких тканей
глиома	соматостатинома
глиоматоз головного мозга	эпителиома мошонки
глюкагонома	опухоль спинного мозга
гонадобластома	лимфома маргинальной зоны селезенки
гранулезоклеточная опухоль	сквамозноклеточная карцинома
гинандробластома	синовиальная саркома
рак желчного пузыря	болезнь Сезари
гастральный рак	рак тонкого кишечника
волосистоклеточный лейкоз	сквамозная карцинома
гемангиобластома	рак желудка
рак головы и шеи	T-клеточная лимфома
гемангиоперицитомы	тестикулярный рак
гематологическое злокачественное заболевание	текома
гепатобластома	рак щитовидной железы
гепатоспленарная T-клеточный лимфома	транзиторноклеточная карцинома
лимфома Ходжкина	рак горла
неходжкинская лимфома	рак мочевого протока
инвазивная лобулярная карцинома	урогенитальный рак
рак кишечника	уротелиальный карцинома
рак почки	увеальная меланома
рак гортани	рак матки
злокачественное лентиго	бородавчатая карцинома
Летальная срединная карцинома	глиома зрительного пути
лейкоз	рак вульвы
опухоль из клеток Лейдига	рак влагалища
липосаркома	макроглобулинемия Вальденстрема
рак легкого	опухоль Уортина
лимфангиома	Опухоль Вильмса
лимфангиосаркома	

[0243] В другом варианте осуществления рак представляет собой лейкоз, например лейкоз, выбранный из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза,

хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и лейкоза смешанного происхождения (MLL). В другом варианте осуществления рак представляет собой срединную карциному, имеющую NUT-перегруппировку. в другом варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В другом варианте осуществления рак представляет собой нейробластому. В другом варианте осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта. В другом варианте осуществления рак представляет собой цервикальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак яичника. В другом варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

[0244] В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения доброкачественного пролиферативного расстройства, такого как, но не ограничиваясь этим, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли костей, опухоли головного и спинного мозга, опухоли век и глазницы, гранулема, липома, менингиома, множественная эндокринная неоплазия, полипы носа, опухоли гипофиза, пролактинома, псевдоопухоль головного мозга, себорейный кератоз, полипы желудка, узлы щитовидной железы, кистозные новообразования поджелудочной железы, гемангиомы, узелки, полипы и кисты голосовых связок, болезнь Кастлемана, хроническое пилонидальное заболевание, дерматофиброма, волосистая киста, пиогенная гранулема и синдром ювенильного полипоза.

[0245] Соединения по изобретению также могут лечить инфекционные и неинфекционные воспалительные состояния, аутоиммунные и другие воспалительные заболевания путем введения эффективного количества соединения по изобретению млекопитающему, в частности человеку, нуждающемуся в таком лечении. Примеры аутоиммунных и воспалительных заболеваний, расстройств и синдромов, которые лечат с использованием описанных соединений и способов, включают воспалительные заболевания тазовых органов, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемию, псориаз, аллергию, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астму, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), аутоиммунное полигландулярное заболевание (также известное как аутоиммунный полигландулярный синдром), аутоиммунную алопецию, пернициозную анемию, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермию, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона,



болезнь Альцгеймера, диабет I типа, септический шок, системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, макроглобулинемию Вальденстрема, тяжелую миастению, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание суставов, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродерму, грибovidный микоз, острые воспалительные реакции (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемия/реперфузионное повреждение) и болезнь Грейвса.

[0246] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения синдромов системного воспалительного ответа, таких как LPS-индуцированный эндотоксический шок и/или индуцированный бактериями сепсис, путем введения эффективного количества соединения по изобретению млекопитающему, в частности человеку, нуждающемуся в таком лечении.

[0247] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения вирусных инфекций и заболеваний. Примеры вирусных инфекций и заболеваний, которые лечат с использованием описанных соединений и способов, включают ДНК-вирусы на основе эписомы, включая, но не ограничиваясь этим, вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В и вирус гепатита С.

[0248] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие обеспечивает терапевтический способ модуляции метилирования белка, экспрессии генов, пролиферации клеток, дифференцировки клеток и/или апоптоза *in vivo* при заболеваниях, указанных выше, в частности, раке, воспалительном заболевании и/или вирусном заболевании, путем введения терапевтически эффективного количества соединения по изобретению субъекту, нуждающемуся в такой терапии.

[0249] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие обеспечивает способ регулирования активности эндогенного или гетерологичного промотора путем контактирования клетки с соединением по изобретению.

[0250] В способах настоящего раскрытия терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, обычно сформулированного в соответствии с фармацевтической практикой, вводят человеку, нуждающемуся в этом. Показано ли такое лечение, зависит от конкретного случая и подлежит медицинской оценке (диагнозу) с учетом присутствующих признаков, симптомов и/или дисфункций, рисков развития определенных признаков, симптомов и/или дисфункций, а также других факторов.

[0251] Соединение по изобретению можно вводить любым подходящим путем, например пероральным, трансбуккальным, ингаляционным, сублингвальным, ректальным, вагинальным, интрацестернальным или интратекальным путем через люмбальную пункцию, трансуретральным, назальным, чрескожным, т.е. трансдермальным, или парентеральным (включая внутривенную, внутримышечную, подкожную, внутрикоронарную, внутрикожную, интрамаммарную,

интраперитонеальную, интраартикулярную, интратекальную, ретробульбарную, внутривенную инъекцию и/или хирургическую имплантацию в определенном месте). Парентеральное введение можно осуществить с использованием иглы и шприца или с использованием техники высокого давления.

[0252] Фармацевтические композиции включают композиции, в которых соединение по изобретению вводят в эффективном количестве для достижения его предполагаемой цели. Точный состав, способ введения и дозировку определяет лечащий врач с учетом диагностированного состояния или заболевания. Уровень доз и интервал между их введением можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней соединения по изобретению, достаточных для поддержания терапевтических эффектов.

[0253] Токсичность и терапевтическую эффективность соединений по изобретению можно определить при помощи стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, для определения максимально переносимой дозы (MTD) соединения, которая определяется как наивысшая доза, не вызывающая никакой токсичности у животных. Соотношение доз между максимально переносимой дозой и терапевтическими эффектами (например, ингибирование роста опухоли) представляет собой терапевтический индекс. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Определение терапевтически эффективного количества находится в компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящей заявке.

[0254] Терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, необходимое для использования в терапии, варьируется в зависимости от природы состояния, которое лечат, продолжительности времени, в течение которого желательна активность, а также возраста и состояния пациента, и в конечном итоге определяется лечащим врачом. Дозы и интервалы между введением доз могут регулироваться индивидуально для обеспечения уровней ингибитора менина в плазме, достаточных для поддержания желаемых терапевтических эффектов. Желаемую дозу удобно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, вводимых с соответствующими интервалами, например, в виде одной, двух, трех, четырех или более субдоз в день. Часто желательны или требуются многократные дозы. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с частотой: четыре дозы, вводимые в виде одной дозы в день с четырехдневными интервалами ( $q4d \times 4$ ); четыре дозы, вводимые в виде одной дозы в день с трехдневными интервалами ( $q3d \times 4$ ); одна доза в день с пятидневными интервалами ( $qd \times 5$ ); одна доза в неделю в течение трех недель ( $qw \times 3$ ); пять ежедневных доз с двухдневным перерывом и еще пять ежедневных доз ( $5/2/5$ ); или любой режим дозирования, определенный как подходящий в данных обстоятельствах.

[0255] Соединение по изобретению, используемое в способе по настоящему изобретению, можно вводить в количестве от около 0,005 до около 500 миллиграммов на дозу, от около 0,05 до около 250 миллиграммов на дозу или от около 0,5 до около 100

миллиграммов на дозу. Например, соединение по изобретению можно вводить, в расчете на дозу, в количестве около 0,005, около 0,05, около 0,5, около 5, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 миллиграммов, включая все дозы между 0,005 и 500 миллиграммами.

[0256] Доза композиции, содержащей соединение по изобретению, или композиции, содержащей такое же соединение, может быть от около 1 нг/кг до около 200 мг/кг, от около 1 мкг/кг до около 100 мг/кг или от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг. Доза композиции может представлять собой любую дозу, включая, но не ограничиваясь этим, около 1 мкг/кг. Доза композиции может представлять собой любую дозу, включая, но не ограничиваясь этим, около 1 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 25 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 75 мкг/кг, около 100 мкг/кг, около 125 мкг/кг, около 150 мкг/кг, около 175 мкг/кг, около 200 мкг/кг, около 225 мкг/кг, около 250 мкг/кг, около 275 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 325 мкг/кг, около 350 мкг/кг, около 375 мкг/кг, около 400 мкг/кг, около 425 мкг/кг, около 450 мкг/кг, около 475 мкг/кг, около 500 мкг/кг, около 525 мкг/кг, около 550 мкг/кг, около 575 мкг/кг, около 600 мкг/кг, около 625 мкг/кг, около 650 мкг/кг, около 675 мкг/кг, около 700 мкг/кг, около 725 мкг/кг, около 750 мкг/кг, около 775 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 825 мкг/кг, около 850 мкг/кг, около 875 мкг/кг, около 900 мкг/кг, около 925 мкг/кг, около 950 мкг/кг, около 975 мкг/кг, около 1 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 60 мг/кг, около 70 мг/кг, около 80 мг/кг, около 90 мг/кг, около 100 мг/кг, около 125 мг/кг, около 150 мг/кг, около 175 мг/кг, около 200 мг/кг или больше. Указанные выше дозировки являются типичными для среднего случая, но могут быть отдельные случаи, где будут полезны более высокие или более низкие дозировки, и они охватываются объемом настоящего изобретения. На практике врач определяет фактический режим дозирования, наиболее подходящий для отдельного пациента, который может варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и реакции конкретного пациента.

[0257] Как указано выше, соединение по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с вторым терапевтически активным средством. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой эпигенетическое лекарственное средство. В контексте настоящей заявки термин "эпигенетическое лекарственное средство" относится к терапевтическому средству, нацеленному на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистондеметилазы, гистондеацетилазы, гистонацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, но не ограничиваются этим, вориностат.

[0258] В другом варианте осуществления химиотерапевтические средства или другие антипролиферативные средства могут быть объединены с соединением по изобретению для лечения пролиферативных заболеваний и рака. Примеры терапий и

противоопухолевых средств, которые можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают хирургию, лучевую терапию (например, гамма-излучение, нейтронную лучевую терапию, электронную лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы), эндокринную терапию, модификатор биологического ответа (например, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли (TNF), гипертермию и криотерапию, средство для ослабления любого побочного эффекта (например, противорвотное средство) и любое другое одобренное химиотерапевтическое средство.

[0259] Примеры антипролиферативных соединений включают, но не ограничиваются этим, ингибитор ароматазы; антиэстроген; антиандроген; агонист гонадорелина; ингибитор топоизомеразы I; ингибитор топоизомеразы II; активное средство, нацеленное на микротрубочки; алкилирующее средство; ретиноид, каротиноид или токоферол; ингибитор циклооксигеназы; ингибитор MMP; ингибитор mTOR; антимеритолит; соединение платины; ингибитор метионинаминопептидазы; бисфосфонат; антипролиферативное антителио; ингибитор гепараназы; ингибитор онкогенных изоформ Ras; ингибитор теломеразы; ингибитор протеасомы; соединение, используемое при лечении гематологических злокачественных новообразований; ингибитор Flt-3; ингибитор Hsp90; ингибитор белка кинезинового веретена; ингибитор MEK; противоопухолевый антибиотик; нитрозомочевину; соединение, таргетирующее/снижающее активность протеин или липидкиназы, соединение, таргетирующее/снижающее активность протеин или липидфосфатазы, или любое другое антиангиогенное соединение.

[0260] Неограничивающие иллюстративные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваются этим, стероиды, такие как атаместан, экземестан и форместан, и нестероидные средства, такие как аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетокозоназол, ворозол, фазрозол, анастрозол и летрозол.

[0261] Неограничивающие антиэстрогены включают, но не ограничиваются этим, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифен гидрохлорид. Антиандрогены включают, но не ограничиваются этим, бикалутамид. Агонисты гонадорелина включают, но не ограничиваются этим, абареликс, гозерелин и гозерелин ацетат.

[0262] Иллюстративные ингибиторы топоизомеразы I включают, но не ограничиваются этим, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются этим, антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин; антрахиноны, такие как митоксантрон и лозоксантрон; и подофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид.

[0263] Активные средства, нацеленные на микротрубочки, включают стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки соединения и ингибиторы полимеризации микротрубочек, включая, но не ограничиваясь этим, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин,

винбластин сульфат, винкристин и винкристин сульфат, и винорелбин; дискодермолиды; кохицин и эпотилоны и их производные.

[0264] Иллюстративные неограничивающие алкилирующие средства включают циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан и нитрозомочевины, такие как кармустин и ломустин.

[0265] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы циклооксигеназы включают ингибиторы Cox-2, 5-алкил-замещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, валдекоксиб, или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусную кислоту, такую как лумиракоксиб.

[0266] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы металлопротеиназы матрикса ("ингибиторы MMP ") включают пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, батимастат, маримастат, приномастат, метастат, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B и AAJ996.

[0267] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы mTOR включают соединения, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус, эверолимус, CCI-779 и ABT578.

[0268] Иллюстративные неограничивающие антиметаболиты включают 5-фторурацил (5-FU), капецитабин, гемцитабин, ДНК-деметилирующие соединения, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед.

[0269] Иллюстративные неограничивающие соединения платины включают карбоплатин, цис-платин, цисплатину и оксалиплатин.

[0270] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы метионинаминопептидазы включают бенгамид или его производное и PPI-2458.

[0271] Иллюстративные неограничивающие бисфосфонаты включают этридоновую кислоту, клодроновую кислоту, тилудроновую кислоту, памидроновую кислоту, алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту, ризедроновую кислоту и золедроновую кислоту.

[0272] Иллюстративные неограничивающие антипролиферативные антитела включают трастузумаб, трастузумаб-DM1, цетуксимаб, бевацизумаб, ритуксимаб, PR064553 и 2C4. Термин "антитело" предполагает включение интактных моноклональных антител, поликлональных антител, мультиспецифических антител, образованных из по меньшей мере двух интактных антител, и фрагментов антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность.

[0273] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы гепараназы включают соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют разложение гепаринсульфата, такие как PI-88 и OGT2115.

[0274] Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или

N-Ras, в контексте настоящей заявки относится к соединению, которое таргетирует, уменьшает или ингибирует онкогенную активность Ras, например, ингибитору фарнезилтрансферазы, такому как L-744832, DK8G557, типифарниб и лонафарниб.

[0275] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы теломеразы включают соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, такие как соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

[0276] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы протеасомы включают соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включая, но не ограничиваясь этим, бортезомид.

[0277] Фраза "соединения, используемые для лечения гематологических злокачественных заболеваний" в контексте настоящей заявки включает ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность FMS-подобных тирозинкиназных рецепторов (Flt-3R); интерферон, I- $\beta$ -D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

[0278] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы Flt-3 включают РКC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[0279] Иллюстративные неограничивающие ингибиторы HSP90 включают соединения, таргетирующие, понижающие или ингибирующие собственную АТФ-азную активность HSP90; или расщепляющие, таргетирующие, уменьшающие или ингибирующие HSP90-клиентные белки через убиквитин-протеасомный путь. Соединения, таргетирующие, понижающие или ингибирующие собственную АТФ-азную активность HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФ-азную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие гелданамицин-родственные соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[0280] Фраза "соединение таргетирующее/снижающее активность протеин или липидкиназы; или активность протеин или липидфосфатазы; или любое другое антиангиогенное соединение" в контексте настоящей заявки включает ингибитор протеинтирозинкиназы и/или ингибитор серин и/или треонинкиназы или липидкиназы, такой как а) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такое как соединение, которое таргетирует, уменьшает или ингибирует активность PDGFR, такое как N-фенил-2-пиримидин-аминовые производные, такие как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецептора инсулин-подобного фактора роста I (IGF-IR), такое как соединение, которое таргетирует, уменьшает или ингибирует активность IGF-IR; d) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства

рецепторных тирозинкиназ Trk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства рецепторных тирозинкиназ Ax1; f) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторной тирозинкиназы Ret; g) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность Kit/SCFR рецепторных тирозинкиназ, такое как иматиниб; h) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность c-Kit рецепторных тирозинкиназ, такое как иматиниб; i) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность членов c-Abl семейства, продукты слияния их генов (например, Bcr-Abl киназа) и мутанты, такие как N-фенил-2-пиримидин-аминовое производное, такое как иматиниб или нилотиниб; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; или дазатиниб; j) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность членов семейства протеинкиназ C (PKC) и Raf серин/треонинкиназ, членов MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt и Ras/MAPK семейства, и/или членов семейства циклин-зависимых киназ (CDK), такое как производное стауроспорина, раскрытое в патенте США № 5093330, такое как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифосин, илмофосин, RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновое соединение; ингибитор фарнезилтрансферазы; PD184352 или QAN697 или AT7519; k) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность протеинтирозинкиназы, такое как иматиниб мезилат или тирфостин, такое как Тирфостин A23/RG-50810; AG 99; Тирфостин AG 213; Тирфостин AG 1748; Тирфостин AG 490; Тирфостин B44; Тирфостин B44 (+) энантиомер; Тирфостин AG 555; AG 494; Тирфостин AG 556, AG957 и адамантиловый эфир адафостин (4-{{(2,5-дигидроксифенил)метил}амино}-бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такое как CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб, сетуксимаб, гефитиниб, эрлотиниб, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, антитела E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 и E7.6.3 и 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидиновые производные; и m) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецептора c-Met.

[0281] Иллюстративные соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют активность протеин или липидфосфатазы, включают ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаиковая кислота или ее производное.

[0282] Другие антиангиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм действия, не связанный с ингибированием протеин или липидкиназы, например, талидомид и TNP-470.

[0283] Дополнительные неограничивающие иллюстративные химиотерапевтические соединения, одно или несколько из которых можно использовать в комбинации с соединением по изобретению, включают: даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатину, РКС412, 6-

меркаптопурин (6-MP), флударабин фосфат, окреотид, SOM230, FTY720, 6-тиогуанин, кладрибин, 6-меркаптопурин, пентостатин, гидроксимочевину, производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемую соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин сукцинат, ангиостатин, эндостатин, амиды антраниловой кислоты, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, бевацизумаб, rhuMAb, rhuFab, макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, VEGFR-2IgG1 антитело, RPI 4610, бевацизумаб, порфимер натрий, анекорват, триамцинолон, гидрокортизон, 11-а-эпигидрокортизол, кортексолон, 17а-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон, дексаметазон, флуоцинолон, растительный алкалоид, гормональное соединение и/или антагонист, модификатор биологического ответа, такой как лимфокин или интерферон, антисмысловый олигонуклеотид или производное олигонуклеотида, малую шпилечную РНК и малую интерферирующую РНК.

[0284] Другие примеры вторых терапевтических средств, одно или несколько из которых также можно использовать в комбинации с соединением по изобретению, включают, но не ограничиваются этим: средство для лечения болезни Альцгеймера, такое как донепезил и ривастигмин; средство для лечения болезни Паркинсона, такое как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средство для лечения рассеянного склероза (MS), такое как бета-интерферон (например, AVONEX® и REBIF®), глатирамер ацетат и митоксантрон; средство для лечения астмы, такое как альбутерол и монтелукаст; средство для лечения шизофрении, такое как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительное средство, такое как кортикостероид, блокатор TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующее средство, включая иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор MAO, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионных каналов, рилузол или средство против болезни Паркинсона; средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такое как бета-блокатор, ингибитор ACE, диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; средство для лечения заболевания печени, такое как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусное средство; средство для лечения заболеваний крови, такое как кортикостероид, противолейкозное средство или фактор роста; или средство для лечения иммунодефицитных расстройств, такой как гамма-глобулин.

[0285] Вышеуказанные вторые терапевтически активные средства, одно или несколько из которых можно использовать в комбинации с соединением по изобретению, получают и вводят, как описано в известном уровне техники.

[0286] Соединения по изобретению типично вводят в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной



фармацевтической практики. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением формулируют обычным образом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые способствуют обработке соединения по изобретению.

[0287] Эти фармацевтические композиции могут быть получены, например, обычными способами смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания молекул в полимер/гель или лиофилизации. Нужная лекарственная форма зависит от выбранного пути введения. Когда терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением вводят перорально, композиция обычно находится в форме таблетки, капсулы, порошка, раствора или эликсира. При введении в форме таблеток композиция дополнительно может содержать твердый носитель, такой как желатин, или адьювант. Таблетка, капсула и порошок содержат от около 0,01% до около 95% и предпочтительно от около 1% до около 50% соединения по изобретению. При введении в жидкой форме может быть добавлен жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может также содержать физиологический солевой раствор, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в жидкой форме композиция содержит от около 0,1% до около 90% и предпочтительно от около 1% до около 50%, по массе, соединения по изобретению.

[0288] Когда терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением вводят путем внутривенной, кожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного парентерально приемлемого водного раствора. Приготовление таких парентерально приемлемых растворов с должным учетом pH, изотоничности, стабильности и т.п. находится в компетенции специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции обычно содержит изотонический носитель.

[0289] Соединения по изобретению можно легко комбинировать с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Стандартные фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995. Такие носители позволяют формулировать активные вещества в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального приема пациентом, который будет принимать лечение. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления соединения в соответствии с изобретением к твердому эксципиенту, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, для получения таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители и препараты целлюлозы. При желании можно добавить разрыхлители.

[0290] Соединение по настоящему изобретению можно сформулировать для

парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Композиции для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для формулирования лекарственных препаратов, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

[0291] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активного вещества в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединения по изобретению могут быть получены в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла или сложные эфиры синтетических жирных кислот. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений и обеспечивают возможность получения высококонцентрированных растворов. Альтернативно, композиция по изобретению может быть в форме порошка для смешивания с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

[0292] Соединения по изобретению также можно сформулировать в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиториев. В дополнение к композициям, описанным ранее, соединение по изобретению также можно сформулировать в виде депо препарата. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединение по изобретению можно сформулировать с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами.

[0293] В частности, соединения в соответствии с изобретением можно вводить перорально, трансбуккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих эксципиенты, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, отдельно или в смеси с эксципиентами, или в форме эликсиров или суспензий, содержащих ароматизаторы или красители. Такие жидкие препараты можно получить с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты. Соединение по изобретению также можно вводить парентерально, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединения по изобретению обычно используют в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или моносахариды, такие как маннит или глюкоза, чтобы сделать раствор изотоническим с кровью.

[0294] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие обеспечивает наборы, которые включают соединение по изобретению (или композицию, включающую

соединение по изобретению), упакованное таким образом, чтобы облегчить его применение для осуществления способов по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор включает соединение по изобретению (или композицию, включающую соединение по изобретению), упакованное в контейнер, такой как герметично закрытая бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, которая описывает применение соединения или композиции для осуществления способа по изобретению. В одном варианте осуществления соединения или композицию упаковывают в виде стандартной лекарственной формы. Набор также может включать устройство, подходящее для введения композиции в соответствии с предполагаемым путем введения.

[0295] Для облегчения понимания настоящего раскрытия ряд терминов и фраз определен ниже.

[0296] В настоящем раскрытии термин "галоген", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к -Cl, -F, -Br или -I.

[0297] В настоящем раскрытии термин "нитро", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к -NO<sub>2</sub>.

[0298] В настоящем раскрытии термин "циано", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к -CN.

[0299] В настоящем раскрытии термин "гидрокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к -OH.

[0300] В настоящем раскрытии термин "алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к незамещенным линейным или разветвленным алифатическим углеводородам, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода, т.е. C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил, или указанное количество атомов углерода, например C<sub>1</sub> алкил, такой как метил, C<sub>2</sub> алкил, такой как этил, C<sub>3</sub> алкил, такой как пропил или изопропил, C<sub>1-3</sub> алкил, такой как метил, этил, пропил или изопропил, и т.д. В одном варианте осуществления алкил представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой линейный C<sub>1-10</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой разветвленный C<sub>3-10</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой линейный C<sub>1-6</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой разветвленный C<sub>3-6</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой линейный C<sub>1-4</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой разветвленный C<sub>3-4</sub> алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой линейный или разветвленный C<sub>3-4</sub> алкил. Неограничивающие иллюстративные C<sub>1-10</sub> алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, 3-пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Неограничивающие иллюстративные C<sub>1-4</sub> алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и изобутил.

[0301] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила и алкилкарбонилокси. В одном варианте осуществления необязательно замещенный алкил замещен двумя заместителями. В другом варианте осуществления необязательно замещенный алкил замещен одним заместителем. В другом варианте осуществления необязательно замещенный алкил является незамещенным. Неограничивающие иллюстративные замещенные алкильные группы включают  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$  и  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ .

[0302] В настоящем раскрытии термин "циклоалкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к незамещенным насыщенным или частично ненасыщенным, например содержащим одну или две двойные связи, циклическим алифатическим углеводородам, содержащим одно-три кольца, которые содержат от трех до двенадцати атомов углерода, т.е.  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил, или указанное количество атомов углерода. В одном варианте осуществления циклоалкил имеет два кольца. В другом варианте осуществления циклоалкил имеет одно кольцо. В другом варианте осуществления циклоалкил является насыщенным. В другом варианте осуществления циклоалкил является ненасыщенным. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил. Термин "циклоалкил" предполагает включение групп, где кольцо  $-\text{CH}_2-$  замещено  $-\text{C}(=\text{O})-$ . Неограничивающие иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, декалин, адамантил, циклогексенил, циклопентенил и циклопентанон.

[0303] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный циклоалкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к циклоалкилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, алкилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, амина, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксиалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила, (гетероцикло)алкила,  $-\text{OC}(=\text{O})-$ амино,  $-\text{N}(\text{R}^{19a})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19b}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{20a})\text{SO}_2-\text{R}^{20b}$ , где  $\text{R}^{19a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и алкила,  $\text{R}^{19b}$  выбран из группы, состоящей из амина, алкокси, алкила и необязательно

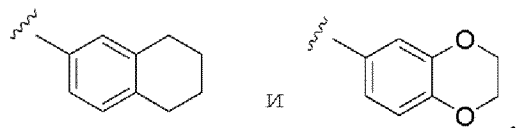
замещенного арила, R<sup>20a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, и R<sup>20b</sup> выбран из группы, состоящей из амина, алкила и необязательно замещенного арила. Термин необязательно замещенный циклоалкил включает циклоалкильные группы, имеющие конденсированный необязательно замещенный арил, например фенил, или конденсированный необязательно замещенный гетероарил, например пиридил. Необязательно замещенный циклоалкил, содержащий конденсированную необязательно замещенную арильную или конденсированную необязательно замещенную гетероарильную группу, может быть присоединен к остальной части молекулы по любому доступному атому углерода на циклоалкильном кольце. В одном варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил замещен двумя заместителями. В другом варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил замещен одним заместителем. В другом варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил является незамещенным.

[0304] В настоящем раскрытии термин "арил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к незамещенным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцевым системам, содержащим от шести до четырнадцати атомов углерода, т.е. C<sub>6-14</sub> арил. Неограничивающие иллюстративные арильные группы включают фенил (представлен в виде аббревиатуры "Ph"), нафтил, фенантрин, антрацил, инденил, азуленил, бифенил, бифениленил и флуоренил. В одном варианте осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

[0305] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный арил", используемый как таковой или как часть другой группы, относится к арилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксильной, амина, алкиламина, диалкиламина, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, циклоалкилсульфонила, (циклоалкил)алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, гетероциклосульфонила, карбокси, карбоксильного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксикарбонила, алкоксильного алкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила и (гетероцикло)алкила.

[0306] В одном варианте осуществления необязательно замещенный арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет четыре заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил

является незамещенным. Неограничивающие иллюстративные замещенные арильные группы включают 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2,6-ди-фторфенил, 2,6-ди-хлорфенил, 2-метил, 3-метоксифенил, 2-этил, 3-метоксифенил, 3,4-ди-метоксифенил, 3,5-ди-фторфенил, 3,5-ди-метилфенил, 3,5-диметокси, 4-метилфенил, 2-фтор-3-хлорфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 4-(пиридин-4-илсульфонил)фенил. Термин необязательно замещенный арил включает фенильные группы, имеющие конденсированный необязательно замещенный циклоалкил или конденсированную необязательно замещенную гетероцикло группу. Необязательно замещенный фенил, содержащий конденсированный необязательно замещенный циклоалкил или конденсированную необязательно замещенную гетероцикло группу, может быть присоединен к остальной части молекулы по любому доступному атому углерода на фенильном кольце. Неограничивающие примеры включают:



[0307] В настоящем раскрытии термин "алкенил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, содержащему одну, две или три углерод-углеродные двойные связи. В одном варианте осуществления алкенил имеет одну углерод-углеродную двойную связь. В другом варианте осуществления алкенил представляет собой  $C_{2-6}$  алкенил. В другом варианте осуществления алкенил представляет собой  $C_{2-4}$  алкенил. Неограничивающие иллюстративные алкенильные группы включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, *втор*-бутенил, пентенил и гексенил.

[0308] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный алкенил", используемый как таковой или как часть другой группы, относится к алкенилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, гетероарила и необязательно замещенного гетероцикло.

[0309] В настоящем раскрытии термин "алкинил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, содержащему одну-три углерод-углеродные тройные связи. В одном варианте осуществления алкинил имеет одну углерод-углеродную тройную связь. В другом варианте осуществления алкинил представляет собой  $C_{2-6}$  алкинил. В другом варианте осуществления алкинил представляет собой  $C_{2-4}$  алкинил.

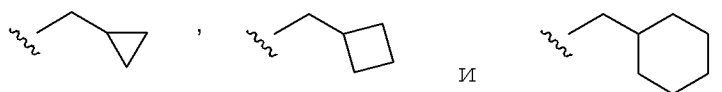
Неограничивающие иллюстративные алкильные группы включают этильную, пропильную, бутильную, 2-бутильную, пентильную и гексильную группы.

[0310] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный алкил", используемый как таковой или как часть, относится к алкилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксильной, аминной, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, необязательно замещенного алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и гетероцикло.

[0311] В настоящем раскрытии термин "галогеналкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами фтора, хлора, брома и/или иода. В одном варианте осуществления алкильная группа замещена одним, двумя или тремя атомами фтора и/или хлора. В другом варианте осуществления галогеналкильная группа представляет собой C<sub>1-4</sub> галогеналкильную группу. Неограничивающие иллюстративные галогеналкильные группы включают фторметильную, 2-фторэтильную, дифторметильную, трифторметильную, пentaфторэтильную, 1,1-дифторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную, 4,4,4-трифторбутильную и трихлорметильную группы.

[0312] В настоящем раскрытии термин "гидроксиалкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя гидроксильными группами. В одном варианте осуществления гидроксиалкил представляет собой моногидроксиалкил, т.е. гидроксиалкил, замещенный одной гидроксильной группой. В другом варианте осуществления гидроксиалкил представляет собой дигидроксиалкил, т.е. гидроксиалкил, замещенный двумя гидроксильными группами. Неограничивающие иллюстративные гидроксиалкильные группы включают гидроксиметильные, гидроксипропильные и гидроксипропильные группы, такие как 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 4-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил и 1,3-дигидроксипроп-2-ил.

[0313] В настоящем раскрытии термин "(циклоалкил)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления (циклоалкил)алкил, представляет собой "(C<sub>3-6</sub> циклоалкил)C<sub>1-4</sub> алкил", т.е. C<sub>1-4</sub> алкил, замещенный необязательно замещенным C<sub>3-6</sub> циклоалкилом. Неограничивающие иллюстративные (циклоалкил)алкильные группы включают:

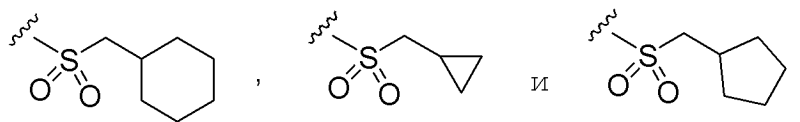


[0314] В настоящем раскрытии термин "алкилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенным алкилом. Неограничивающая иллюстративная алкилсульфонильная группа представляет собой  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

[0315] В настоящем раскрытии термин "галогеналкилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному галогеналкилом. Неограничивающая иллюстративная алкилсульфонильная группа представляет собой  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ .

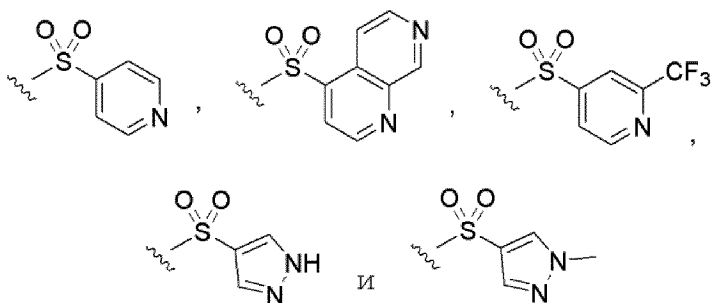
[0316] В настоящем раскрытии термин "циклоалкилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенным циклоалкилом. Неограничивающие иллюстративные алкилсульфонильные группы включают  $-\text{SO}_2$ -циклопропил и  $-\text{SO}_2$ -циклопентил.

[0317] В настоящем раскрытии термин "(циклоалкил)алкилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному (циклоалкил)алкилом. Неограничивающие иллюстративные (циклоалкил)алкилсульфонильные группы включают:



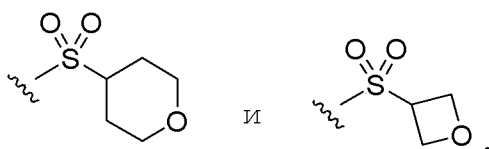
[0318] В настоящем раскрытии термин "арилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенным арилом. Неограничивающая иллюстративная арилсульфонильная группа представляет собой  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ .

[0319] В настоящем раскрытии термин "гетероарилсульфонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенной гетероарильной группой. Неограничивающие иллюстративные гетероарилсульфонильные группы включают:



[0320] В настоящем раскрытии термин "гетероциклосульфони́л", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенной гетероцикло группой. Неограничивающая иллюстративная гетероциклосульфони́льная группа представляет собой:





[0321] В настоящем раскрытии термин "сульфонамидо", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-\text{SO}_2\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$ , где  $\text{R}^{21a}$  и  $\text{R}^{21b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного арила, или  $\text{R}^{21a}$  и  $\text{R}^{21b}$ , взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 3- 8-членную гетероцикло группу. Неограничивающие иллюстративные сульфонамидо группы включают  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ .

[0322] В настоящем раскрытии термин "алкокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному алкилу, необязательно замещенному циклоалкилу, необязательно замещенному алкенилу или необязательно замещенному алкинилу, связанному с концевым атомом кислорода. В одном варианте осуществления алкокси представляет собой необязательно замещенный алкил, связанный с концевым атомом кислорода. В другом варианте осуществления алкокси группа представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил, связанный с концевым атомом кислорода. В другом варианте осуществления алкокси группа представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, связанный с концевым атомом кислорода. Неограничивающие иллюстративные алкокси групп включают метокси, этокси, *трет*-бутокси и  $-\text{OCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

[0323] В настоящем раскрытии термин "алкилтио", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному алкилу, связанному с концевым атомом серы. В одном варианте осуществления алкилтио группа представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкилтио группу. Неограничивающие иллюстративные алкилтио группы включают  $-\text{SCH}_3$  и  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ .

[0324] В настоящем раскрытии термин "алкоксиалкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, необязательно замещенному алкокси группой. Неограничивающие иллюстративные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, пропоксиметил, изопропоксиметил, пропоксиил, пропоксипропил, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, изобутоксиметил, втор-бутоксиметил и пентилоксиметил.

[0325] В настоящем раскрытии термин "галогеналкокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к галогеналкилу, связанный с концевым атомом кислорода. Неограничивающие иллюстративные галогеналкокси групп включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

[0326] В настоящем раскрытии термин "арилокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному арилу, связанному с концевым атомом кислорода. Неограничивающая иллюстративная арилокси группа

представляет собой PhO-.

[0327] В настоящем раскрытии термин "аралкилокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к аралкилу, связанному с концевым атомом кислорода. Неограничивающие иллюстративные аралкилокси группы включают PhCH<sub>2</sub>O- и PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

[0328] В настоящем раскрытии термин "гетероарил" относится к незамещенным моноциклическим и бициклическим ароматическим кольцевым системам, содержащим 5-4 кольцевых атомов, т.е. 5-14-членный гетероарил, где по меньшей мере один атом углерода одного из колец замещен гетероатомом, независимо выбранным из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. В одном варианте осуществления гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. В другом варианте осуществления гетероарил имеет три гетероатома. В другом варианте осуществления гетероарил имеет два гетероатома. В другом варианте осуществления гетероарил имеет один гетероатом. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил содержит 5 кольцевых атомов, например тиенил, 5-членный гетероарил, содержащий четыре атома углерода и один атом серы. В другом варианте осуществления гетероарил содержит 6 кольцевых атомов, например пиридил, 6-членный гетероарил, содержащий пять атомов углерода и один атом азота. Неограничивающие иллюстративные гетероарильные группы включают тиенил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил, фурил, бензофурил, пиранил, изобензофуранил, бензооксазонил, хроменил, ксантенил, 2*H*-пирролил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изоиндолил, 3*H*-индолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридилил, циннолинил, хиназолинил, птеридинил, 4*aH*-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, тиазолил, изотиазолил, фенотиазолил, изоксазолил, фуразанил и феноксазинил. В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из тиенила (например, тиен-2-ил и тиен-3-ил), фурила (например, 2-фурил и 3-фурил), пирролила (например, 1*H*-пиррол-2-ил и 1*H*-пиррол-3-ил), имидазолила (например, 2*H*-имидазол-2-ил и 2*H*-имидазол-4-ил), пиразолила (например, 1*H*-пиразол-3-ил, 1*H*-пиразол-4-ил и 1*H*-пиразол-5-ил), пиридила (например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил), пиримидинила (например, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил и пиримидин-5-ил), тиазолила (например, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил), изотиазолила (например, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил и изотиазол-5-ил), оксазолила (например, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил и оксазол-5-ил), изоксазолила (например, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил и изоксазол-5-ил) и индазолила (например, 1*H*-индазол-3-ил). Термин "гетероарил" также предполагает включение возможных N-оксидов. Неограничивающий иллюстративный N-оксид представляет собой пиридил N-оксид.

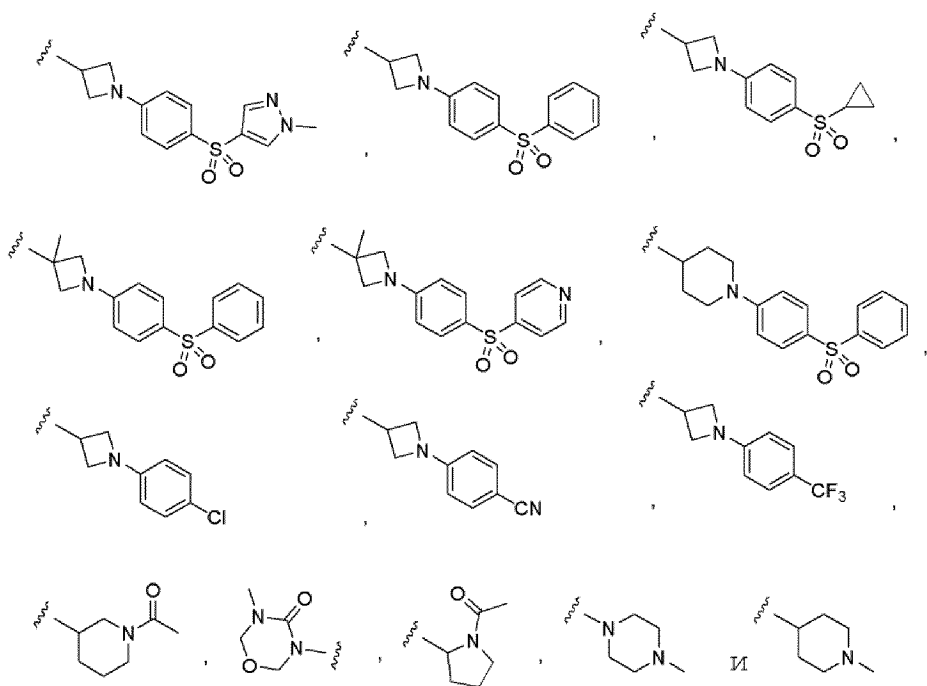
[0329] В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, т.е. гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 5 кольцевых атомов, где по меньшей мере один атом углерода кольца замещен гетероатомом, независимо выбранным из азота, кислорода и серы. Неограничивающие иллюстративные 5-членные гетероарильные группы включают тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и изоксазолил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, например, гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 6 кольцевых атомов, где по меньшей мере один атом углерода кольца замещен атомом азота. Неограничивающие иллюстративные 6-членные гетероарильные группы включают пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил.

[0330] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный гетероарил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к гетероарилу, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамида, сульфонамида, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонил, циклоалкилсульфонила, (циклоалкил)алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксиалкила, (амино)алкила, (карбоксамида)алкила и (гетероцикло)алкила. В одном варианте осуществления необязательно замещенный гетероарил имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенный гетероарил является незамещенным. Любой доступный атом углерода или атом азота может быть замещен. Термин "необязательно замещенный гетероарил" включает гетероарильные группы, содержащие конденсированную необязательно замещенную циклоалкильную или конденсированную необязательно замещенную гетероцикло группу. Необязательно замещенный гетероарил, содержащий конденсированную необязательно замещенную циклоалкильную или конденсированную необязательно замещенную гетероцикло группу, может быть присоединен к остальной части молекулы по любому доступному атому углерода на гетероарильном кольце.

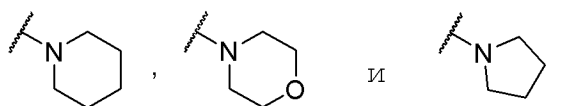
[0331] В настоящем раскрытии термин "гетероцикло", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к незамещенным насыщенным и частично ненасыщенным, например содержащим одну или две двойные связи, циклическим группам, содержащим одно, два или три кольца, которые содержат от трех до четырнадцати кольцевых членов, т.е. 3-14-членный гетероцикло, где по меньшей мере

один атом углерода одного из колец замещен гетероатомом. Каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из атомов кислорода, серы, включая сульфоксид и сульфон, и/или азота, который может быть окисленным или кватернизированным. Термин "гетероцикло" включает группы, где кольцо  $-CH_2-$  замещено  $-C(=O)-$ , например, циклические уреидо группы, такие как 2-имидазолидинон, и циклические амидные группы, такие как  $\beta$ -лактам,  $\gamma$ -лактам,  $\delta$ -лактам,  $\epsilon$ -лактам и пиперазин-2-он. Термин "гетероцикло" также включает группы, содержащие конденсированные необязательно замещенные арильные группы, например индолин или хроман-4-ил. В одном варианте осуществления гетероцикло группа представляет собой  $C_{4-6}$  гетероцикло, т.е. 4-, 5- или 6-членную циклическую группу, содержащую одно кольцо и один или два атома кислорода и/или азота. В одном варианте осуществления гетероцикло группа представляет собой  $C_{4-6}$  гетероцикло, содержащий одно кольцо и один атом азота. Гетероцикло необязательно может быть связан с остальной частью молекулы через любой доступный атом углерода или азота. Неограничивающие иллюстративные гетероцикло группы включают азетидинил, диоксанил, тетрагидропиранил, 2-оксопирролидин-3-ил, пиперазин-2-он, пиперазин-2,6-дион, 2-имидазолидинон, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил и индолинил.

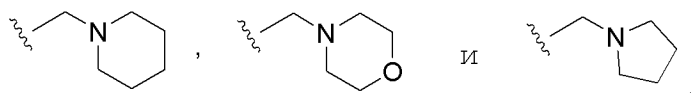
[0332] В настоящем раскрытии термин "необязательно замещенный гетероцикло", используемый как таковой или как часть другой группы, относится к гетероцикло, который либо является незамещенным, либо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амина, алкиламина, диалкиламина, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, алкоксикарбонила,  $CF_3C(=O)-$ , арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксиалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила или (гетероцикло)алкила. Замещение может происходить по любому доступному атому углерода или азота или по обоим. Неограничивающие иллюстративные замещенные гетероцикло группы включают:



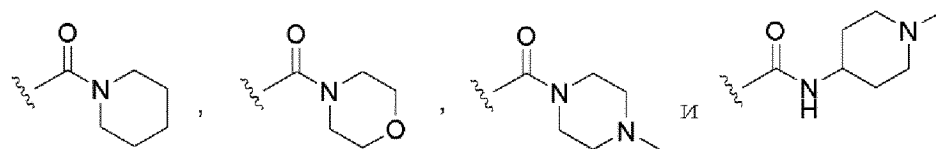
[0333] В настоящем раскрытии термин "амино", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-NR^{22a}R^{22b}$ , где  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, аралкила, гидроксилалкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила, или  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$  взяты вместе с образованием 3-8-членного необязательно замещенного гетероцикло. Неограничивающие иллюстративные амино группы включают  $-NH_2$ ,  $-N(H)(CH_3)$ ,



[0334] В настоящем раскрытии термин "(амино)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к  $C_{1-6}$  алкилу, замещенному амино группой. В одном варианте осуществления (амино)алкил представляет собой  $-CH_2NR^{22a}R^{22b}$ , где  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, аралкила, гидроксилалкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила, или  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$  взяты вместе с образованием 3-8-членного необязательно замещенного гетероцикло. В другом варианте осуществления  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-4}$  алкил. Неограничивающие иллюстративные (амино)алкильные группы включают  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2N(H)CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,



[0335] В настоящем раскрытии термин "карбоксамидо", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-C(=O)NR^{23a}R^{23b}$ , где  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила, или  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 3-8-членную необязательно замещенную гетероцикло группу. В одном варианте осуществления  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$  каждый независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил. В одном варианте осуществления  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют 3-8-членную необязательно замещенную гетероцикло группу. Неограничивающие иллюстративные карбоксамидо группы включают  $-CONH_2$ ,  $-CON(H)CH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CON(H)Ph$ ,



[0336] В настоящем раскрытии термин "алкилкарбонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.  $-C(=O)-$ , замещенной алкилом. Неограничивающие иллюстративные алкилкарбонильные группы включают  $-C(=O)CH_3$  и  $-C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ .

[0337] В настоящем раскрытии термин "циклоалкилкарбонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.  $-C(=O)-$ , замещенной циклоалкилом. Неограничивающая иллюстративная циклоалкилкарбонильная группа представляет собой  $-C(=O)$ -циклопропил.

[0338] В настоящем раскрытии термин "арилкарбонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.  $-C(=O)-$ , замещенной необязательно замещенным арилом. Неограничивающая иллюстративная арилкарбонильная группа представляет собой  $-COPh$ .

[0339] В настоящем раскрытии термин "алкоксикарбонил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.  $-C(=O)-$ , замещенной алкокси группой. В одном варианте осуществления алкокси представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси. Неограничивающие иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают  $-C(=O)OMe$ ,  $-C(=O)OEt$  и  $-C(=O)OtBu$ .

[0340] В настоящем раскрытии термин "(алкоксикарбонил)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному алкоксикарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные (алкоксикарбонил)алкильные группы включают  $-CH_2C(=O)OMe$ ,  $-CH_2C(=O)OEt$  и -

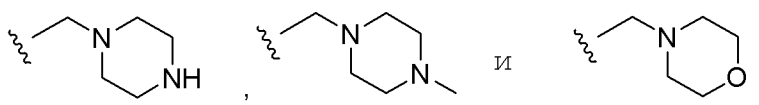
$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ .

[0341] В настоящем раскрытии термин "карбоксо", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

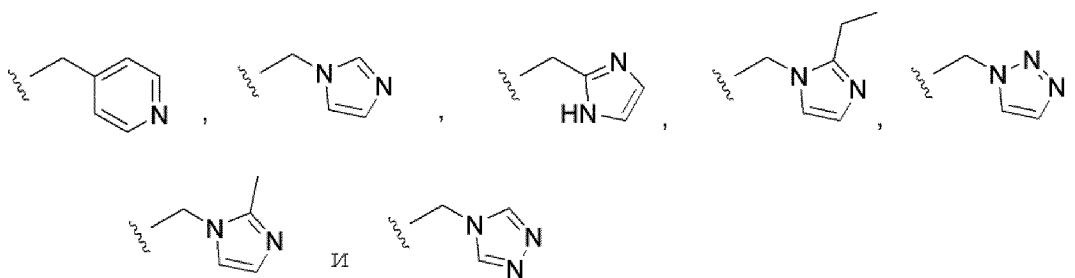
[0342] В настоящем раскрытии термин "карбоксиалкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному  $-\text{CO}_2\text{H}$  группой. Неограничивающая иллюстративная карбоксиалкильная группа представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

[0343] В настоящем раскрытии термин "аралкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя необязательно замещенными арильными группами. В одном варианте осуществления аралкил представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной  $\text{C}_5$  или  $\text{C}_6$  арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $\text{C}_1$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $\text{C}_2$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $\text{C}_3$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В одном варианте осуществления аралкил представляет собой  $\text{C}_1$  или  $\text{C}_2$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной фенильной группой. Неограничивающие иллюстративные аралкильные группы включают бензил, фенетил,  $-\text{CHPh}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ ,  $-\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$ ,  $-\text{CH}_2(4\text{-Me-Ph})$ ,  $-\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$  и  $-\text{CH}(4\text{-F-Ph})_2$ .

[0344] В настоящем раскрытии термин "(гетероцикло)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенной гетероцикло группой. В одном варианте осуществления (гетероцикло)алкил представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероцикло группой. Неограничивающие иллюстративные (гетероцикло)алкильные группы включают:



[0345] В настоящем раскрытии термин "(гетероарил)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенной гетероарильной группой. В одном варианте осуществления (гетероарил)алкил представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероарильной группой. В другом варианте осуществления (гетероарил)алкил представляет собой  $\text{C}_1$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероарильной группой. Неограничивающие иллюстративные (гетероарил)алкильные группы включают:



[0346] В настоящем раскрытии термин "(карбоксамидо)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной или двумя карбоксамидо группами. В одном варианте осуществления (карбоксамидо)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одной карбоксамидо группой, т.е. (карбоксамидо) $C_{1-4}$  алкил. В другом варианте осуществления (карбоксамидо)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный двумя карбоксамидо группами. Неограничивающие иллюстративные (карбоксамидо)алкильные группы включают  $-CH_2CONH_2$ ,  $-C(H)CH_3-CONH_2$  и  $-CH_2CON(H)CH_3$ .

[0347] В настоящем раскрытии термин "(арилокси)алкил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному арилокси группой. В одном варианте осуществления "(арилокси)алкил" представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный арилокси группой. В другом варианте осуществления "(арилокси)алкил" представляет собой  $C_{2-4}$  алкил, замещенный арилокси группой. Неограничивающие иллюстративные (арилокси)алкильные группы включают  $-CH_2CH_2OPh$  и  $-CH_2CH_2CH_2OPh$ .

[0348] В настоящем раскрытии термин "алкилкарбонилокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к окси, например,  $-O-$ , замещенному алкилкарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные "алкилкарбонилокси" группы включают  $-OC(=O)CH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)CH_3$ , т.е. ацетокси,  $-OC(=O)CH_2CH_2CH_3$  и  $-OC(=O)CH(CH_3)_2$ .

[0349] В настоящем раскрытии термин "циклоалкилкарбонилокси", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к окси, например,  $-O-$ , замещенному циклоалкилкарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные "циклоалкилкарбонилокси" группы включают  $-OC(=O)$ -циклопропил и  $-OC(=O)$ -циклопентил.

[0350] Термин "ингибитор менина" в контексте настоящей заявки относится к соединению, которое нарушает, например ингибирует, взаимодействие менин-MLL слитый белок.

[0351] Термин "заболевание или состояние, где ингибирование менина обеспечивает пользу" относится к заболеванию или состоянию, при котором менин и/или взаимодействие менина с менин-взаимодействующим белком является важным или необходимым, например, для начала развития, прогрессирования или проявления такого заболевания или состояния, или заболевания или состояния, которое, как известно,



лечится ингибитором менина. Примеры таких состояний включают, но не ограничиваются этим, рак, хроническое аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, пролиферативное заболевание, сепсис и вирусную инфекцию. Обычный специалист в данной области легко сможет определить, лечит ли соединение заболевание или состояние, опосредованное менином, для любого конкретного типа клеток, например, путем осуществления анализов, которые удобно использовать для оценки активности конкретных соединений.

[0352] Термин "второе терапевтическое средство" относится к терапевтическому средству, отличному от соединения по изобретению, и которое, как известно, лечит интересующее заболевание или состояние. Например, когда интересующим заболеванием или состоянием является рак, вторым терапевтическим средством может быть известное химиотерапевтическое средство, такое как таксол, или облучение, например.

[0353] Термин "заболевание" или "состояние" обозначает нарушения и/или аномалии, которые, как правило, рассматриваются как патологические состояния или функции и которые могут проявляться в виде определенных признаков, симптомов и/или дисфункций. Как показано ниже, соединения по изобретению являются ингибиторами менина и могут быть использованы для лечения заболеваний и состояний, при которых ингибирование менина обеспечивает пользу.

[0354] В контексте настоящей заявки термины "лечить", "лечащий", "лечение" и т.п. относятся к устранению, уменьшению или облегчению заболевания или состояния и/или симптомов, связанных с ними. Хотя это и не исключается, лечение заболевания или состояния не требует полного устранения заболевания, состояния или симптомов, связанных с ними. В контексте настоящего описания термины "лечить", "лечащий", "лечение" и т.п. могут включать "профилактическое лечение", которое относится к снижению вероятности повторного развития заболевания или состояния или рецидива ранее контролируемого заболевания или состояния у субъекта, который не имеет повторное развитие заболевания или состояния или рецидив заболевания или состояния, но находится в группе риска или предрасположен к этому. Термин "лечить" и синонимы предполагают введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению индивидууму, нуждающемуся в таком лечении.

[0355] В контексте настоящего раскрытия "лечение" также включает профилактику рецидива или профилактику фазы, а также лечение острых или хронических признаков, симптомов и/или дисфункций. Лечение может быть симптоматически ориентированным, например, для подавления симптомов. Оно может быть осуществлено в течение короткого периода времени, ориентировано на среднесрочную перспективу или может быть долгосрочным лечением, например, в контексте поддерживающей терапии.

[0356] Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективная доза", в контексте настоящей заявки, относится к количеству активного ингредиента(ингредиентов), которое является достаточным при введении способом по изобретению, для эффективной доставки активного ингредиента(ингредиентов) для

лечения состояния или заболевания, представляющего интерес, у субъекта, нуждающегося в этом. В случае рака или другого пролиферативного расстройства, терапевтически эффективное количество средства может снижать (т.е. в некоторой степени задерживать и, предпочтительно, останавливать) нежелательную клеточную пролиферацию; уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е. до некоторой степени задерживать и, предпочтительно, останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. до некоторой степени задерживать и, предпочтительно, останавливать) метастазирование опухоли; ингибировать, до некоторой степени, рост опухоли; уменьшать взаимодействия менина в клетках-мишенях; и/или облегчать, до некоторой степени, один или несколько симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой вводимое соединение или композиция предотвращает рост и/или убивает существующие раковые клетки, они могут быть цитостатическими и/или цитотоксическими.

[0357] Термин "контейнер" означает любой резервуар и закупоривающее изделие, соответственно подходящие для хранения, транспортировки, распределения фармацевтического продукта и/или обращения с ним.

[0358] Термин "листок-вкладыш" означает информацию, прилагаемую к фармацевтическому продукту, которая содержит описание, как вводить продукт, а также данные о безопасности и эффективности, необходимые для того, чтобы врач, фармацевт и пациент могли принять обоснованное решение относительно использования продукта. Вкладыш в упаковку обычно рассматривается как "этикетка" для фармацевтического продукта.

[0359] "Совместное введение", "вводимый в комбинации", "одновременное введение" и подобные фразы означают, что два или более средств вводят одновременно субъекту, которого лечат. Термин "одновременно" подразумевает, что каждое средство вводят либо одновременно, либо последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Однако, если их вводят не одновременно, это означает, что их вводят индивидууму поочередно и достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект и чтобы они могли действовать совместно. Например, соединение по изобретению можно вводить в то же время, что и второе терапевтическое средство, или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Соединение по изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить отдельно, в любой подходящей форме и любым подходящим путем. Если соединение по изобретению и второе терапевтическое средство вводят не одновременно, должно быть понятно, что их можно вводить в любом порядке субъекту, нуждающемуся в этом. Например, соединение по изобретению можно вводить до введения (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно с введением или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1

неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго терапевтического средства или процедуры лечения (например, лучевой терапии) субъекту, нуждающемуся в этом. В различных вариантах осуществления соединение по изобретению и второе терапевтическое средство вводят с 1-минутным интервалом, 10-минутным интервалом, 30-минутным интервалом, с интервалом меньше чем 1 час, с интервалом 1 час, с интервалом от 1 часа до 2 часов, с интервалом от 2 часов до 3 часов, с интервалом от 3 часов до 4 часов, с интервалом от 4 часов до 5 часов, с интервалом от 5 часов до 6 часов, с интервалом от 6 часов до 7 часов, с интервалом от 7 часов до 8 часов, с интервалом от 8 часов до 9 часов, с интервалом от 9 часов до 10 часов, с интервалом от 10 часов до 11 часов, с интервалом от 11 часов до 12 часов, с интервалом не более чем 24 часа или с интервалом не более чем 48 часов. В одном варианте осуществления компоненты комбинированных терапий вводят с интервалом от около 1 минуты до около 24 часов.

[0360] В контексте настоящей заявки, термин "стереоизомеры" является общим термином для всех изомеров индивидуальных молекул, которые различаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальным отображением друг друга (диастереомеры).

[0361] Термин "хиральный центр" или "асимметричный атом углерода" относится к атому углерода, к которому присоединены четыре разные группы.

[0362] Термины "энантиомер" и "энантиомерный" относятся к молекуле, которая не может быть наложена на ее зеркальное отображение и, следовательно, является оптически активной, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а соединение, являющееся его зеркальным отображением, вращает плоскость поляризованного света в обратном направлении.

[0363] Термин "рацемический" относится к смеси равных частей энантиомеров, и эта смесь является оптически неактивной. В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются рацемическими.

[0364] Термин "абсолютная конфигурация" относится к пространственному расположению атомов хирального соединения (или группы) и его стереохимическому описанию, например, R или S.

[0365] Стереохимические термины и условные обозначения, используемые в описании, должны соответствовать тем, которые описаны в *Pure & Appl. Chem* 68: 2193 (1996), если не указано иное.

[0366] Термин "энантиомерный избыток" или "эи" относится к значению, показывающему какое количество одного энантиомера присутствует по сравнению с другим. Для смеси R и S энантиомеров процент энантиомерного избытка определяется как  $|R - S| * 100$ , где R и S представляют собой соответствующие мольные или массовые доли энантиомеров в смеси так, чтобы  $R+S=1$ . При условии, что известно оптическое вращение хирального вещества, процент энантиомерного избытка определяется как

$([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$ , где  $[\alpha]_{\text{obs}}$  представляет собой оптическое вращение смеси энантиомеров, а  $[\alpha]_{\text{max}}$  представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера. Определение энантиомерного избытка возможно с использованием различных аналитических методов, включая спектроскопию ЯМР, хиральную колоночную хроматографию или оптическую поляризацию.

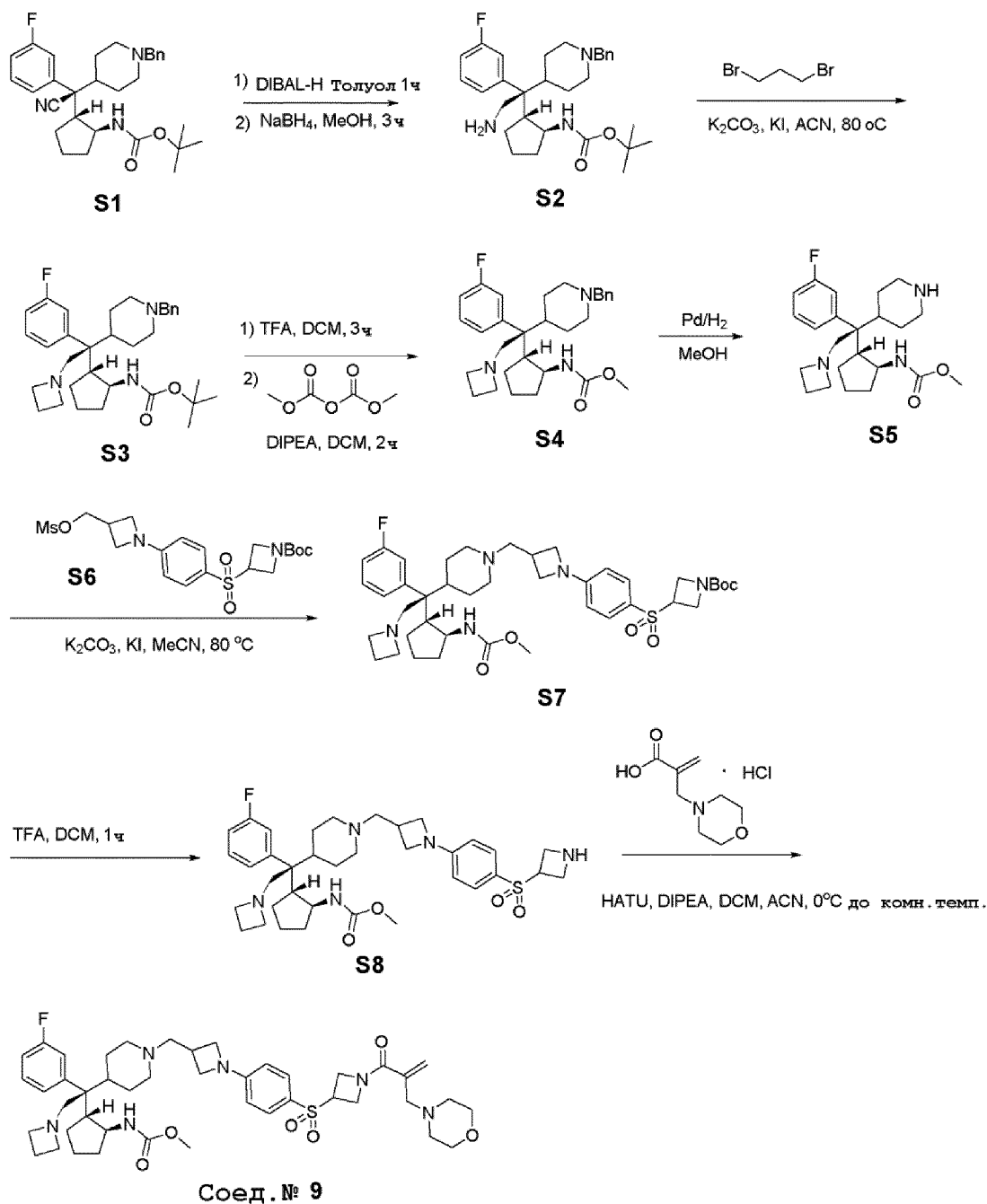
[0367] Использование терминов "a", "an", "the" и подобных в контексте настоящего раскрытия (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в настоящей заявке предназначено для использования в качестве сокращенного метода указания каждого отдельного значения, попадающего в этот диапазон, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в настоящем описании. Использование любых и всех примеров или вводного слова перед примером (например, "такой как"), представленных в настоящей заявке, предназначено для лучшей иллюстрации раскрытия и не является ограничением объема раскрытия, если не заявлено иное. Никакие формулировки в описании изобретения не должны истолковываться как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для осуществления на практике настоящего изобретения.

[0368] Термин "около" в контексте настоящей заявки включает указанное число  $\pm$  10%. Таким образом, "около 10" означает от 9 до 11.

### **Примеры**

#### **ПРИМЕР 1**

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(2-(морфолинометил)акрилоил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. № 9)



Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-((S)-2-амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (**S2**)

[0369] К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения **S1** (4 г, 8,14 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (25% в толуоле, 21,9 мл) в атмосфере аргона. Смеси затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С и гасили осторожным добавлением 1М водного раствора NaOH (25 мл). Суспензию перемешивали еще в течение 10 минут и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток сушили в вакууме и затем растворяли в метаноле (40 мл). NaBH<sub>4</sub> (616 мг, 16,3 ммоль) добавляли в смесь и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли

этилацетатом и водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 87%) без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (**S3**)

[0370] К раствору промежуточного соединения **S2** (1,84 г, 3,71 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли 1,3-дибромпропан (899 мг, 4,45 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,54 г, 11,14 ммоль) и KI (61 мг, 0,371 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 75%).

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (**S4**).

[0371] Соединение **S3** (1,5 г, 2,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакцию концентрировали в вакууме, подщелачивали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали дихлорметаном три раза. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток снова растворяли в безводном дихлорметане (2 мл). Затем добавляли DIPEA (1,46 мл, 8,4 ммоль) и диметилдикарбонат (450 мг, 3,36 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (1,3 г, 76%).

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (**S5**)

[0372] К раствору соли трифторуксусной кислоты **S4** (1,3 г, 2,63 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% Pd/C (228 мг). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (нормальное давление). После того, как Pd/C катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 93%).

Синтез трет-бутил 3-((4-(3-((4-((S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-((1R,2S)-2-((метоксикарбонил)амино)циклопентил)этил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (**S7**)

[0373] К раствору промежуточного соединения **S5** (400 мг, 0,991 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли соединение **S6** (548 мг, 1,19 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (274 мг, 0,198 ммоль) и KI (16 мг, 0,099 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соли трифторуксусной кислоты соединения

**S7** (650 мг, 74).

Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-(азетидин-3-илсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (**S8**)

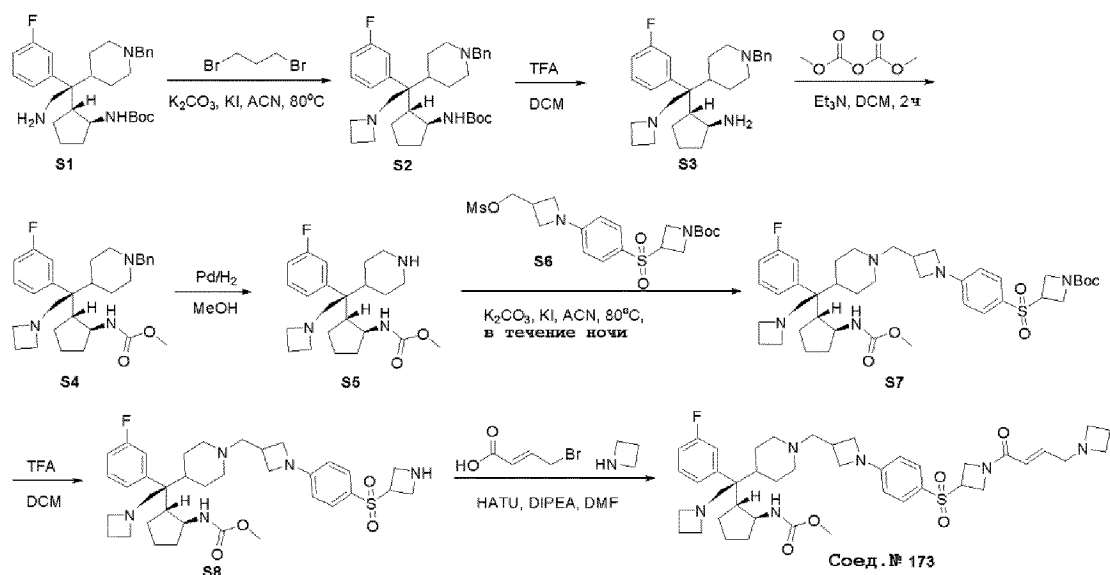
[0374] Соль трифторуксусной кислоты соединения **S7** (650 мг, 0,737 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соли трифторуксусной кислоты соединения **S8** (500 мг, 87%)

Синтез трет-бутил 3-((4-(3-((4-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-((1*R*,2*S*)-2-((метоксикарбонил)амино)циклопентил)этил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (Соед. № 9)

[0375] Соль трифторуксусной кислоты соединения **S8** (200 мг, 0,256 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл) и ацетонитриле (1 мл). Затем добавляли DIPEA (0,133 мл, 0,767 ммоль), 2-(морфолинометил)акриловую кислоту (53 мг, 0,307 ммоль) и HATU (117 мг, 0,307) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением Соед. № 9 в виде соли трифторуксусной кислоты (96 мг, 40%). MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 821,22; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,69 (д,  $J=8,8$  Гц, 2 H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,52 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,65-4,46 (м, 4H), 4,39-4,32 (м, 2H), 4,26-4,11 (м, 6H), 4,06-3,87 (м, 5H), 3,80-3,73 (м, 4H), 3,56-3,51 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 5H), 3,31 (с, 3H), 3,26-3,16 (м, 3H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,08-1,85 (м, 5H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,16-1,04 (м, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  167,58, 163,16, 161,07, 160,72, 160,36, 160,02, 157,82, 154,02, 130,67, 129,37, 129,26, 123,54, 121,90, 117,45, 115,14, 114,91, 114,54, 113,75, 113,54, 109,61, 62,99, 62,90, 59,99, 58,84, 58,32, 57,51, 54,12, 54,08, 52,80, 52,73, 51,99, 51,15, 50,95, 49,04, 48,70, 39,28, 31,74, 24,91, 24,65, 24,37, 23,93, 19,28, 15,05.

#### ПРИМЕР 2

Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((*E*)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. № 173)



[0376] Синтез трет-бутил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S2)

[0377] 1,3-Дибромпропан (0,74 мл, 7,26 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,51 г, 18 ммоль) и KI (100 мг, 0,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения S1 (3 г, 6,05 ммоль) в MeCN (150 мл). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1~2 дней, затем смесь фильтровали через целит для удаления твердого  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Фильтрат концентрировали и растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали при помощи EtOAc и DCM два раза, соответственно, и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (3 г, 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,47-7,40 (м, 6H), 7,16-7,03 (м, 3H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,38-4,31 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 3H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 4H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 3H), 1,37-1,29 (м, 1H), 1,22 (с, 9H), 1,06-0,98 (м, 1H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$ ; ESI-MS рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,36$ , найдено: 536,44.

[0378] Синтез (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентан-1-амин (S3)

[0379] Соединение S2 (2,55 г, 4,76 ммоль) растворяли в DCM (5 мл), затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме и снова растворяли в DCM (100 мл). Добавляли Amberlyst® a21 (3 г) и перемешивали в течение 30 минут для нейтрализации оставшейся трифторуксусной кислоты. Затем смолу фильтровали и органический растворитель выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (1,8 г, 87%), который использовали без дополнительной очистки. ESI-MS рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,30$ , найдено: 436,32.

[0380] Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S4)

[0381] Соединение S3 (2,07 г, 4,75 ммоль) растворяли в безводном DCM (50 мл).



Затем добавляли DIPEA (3,31 мл, 19 ммоль) и диметилдикарбонат (764 мг, 5,7 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (2,5 г, 87%) в виде трифторацетатной соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,48-7,40 (м, 6H), 7,14-7,10 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,38-4,31 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 4,11 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,76 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,46-3,41 (м, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,02-2,90 (м, 2H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,55-2,48 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 2H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 3H), 1,43-1,34 (м, 1H), 1,07-0,97 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 494,31, найдено: 494,45.

[0382] Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (S5)

[0383] 10% Pd/C (280 мг, 10% масс.) добавляли к раствору трифторацетатной соли соединения S4 (1,6 г, 2,63 ммоль) в MeOH (50 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем колбу дегазировали три раза при перемешивании. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> при нормальном давлении. После того, как Pd/C катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли на ротаторном испарителе с получением указанного в заголовке продукта (0,95 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,48-7,43 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 4,51-4,45 (м, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H), 4,10 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,77 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,01-2,89 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 5H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 3H), 1,39-1,30 (м, 1H), 1,08-1,02 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 404,26, найдено: 404,42.

[0384] Синтез трет-бутил 3-((4-(3-((4-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-((1*R*,2*S*)-2-((метоксикарбонил)амино)циклопентил)этил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (S7)

[0385] Соединение S6 (548 мг, 1,19 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (274 мг, 1,98 ммоль) и KI (16 мг, 0,099 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения S5 (400 мг, 0,991 ммоль) в MeCN (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали DCM, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением трифторацетатной соли соединения S7 (650 мг, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,51-4,46 (м, 2H), 4,39-4,28 (м, 2H), 4,18-4,07 (м, 8H), 3,81-3,74 (м, 3H), 3,55-3,51 (м, 3H), 3,41 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,33(с, 3H), 3,26-3,20 (м 1H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 5H), 1,78-1,74 (м, 1H), 1,70-1,57 (м, 3H), 1,52-1,48 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,23-1,18 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 768,41, найдено: 768,50.

[0386] Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-(азетидин-3-илсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-

фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S8)

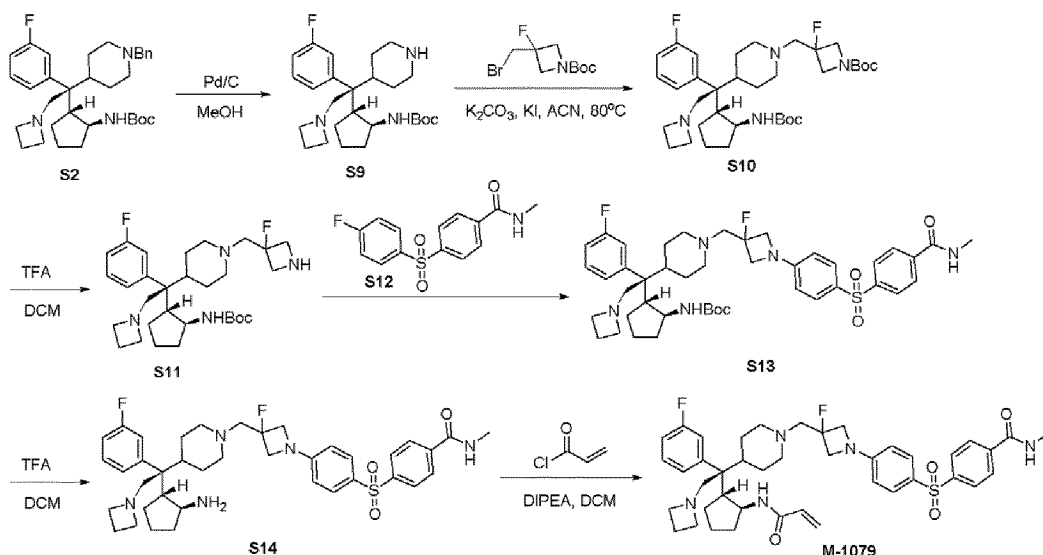
[0387] Соль трифторуксусной кислоты соединения S7 (650 мг, 0,737 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением трифторацетатной соли соединения S8 (500 мг, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,52 (д, *J*=9,2 Гц, 2H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,41-4,26 (м, 7H), 4,19-4,11 (м, 3H), 3,80-3,74 (м, 3H), 3,56-3,51 (м, 3H), 3,41 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,56-2,49 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 668,36, найдено: 668,53.

[0388] Синтез метил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((1-(4-((1-((*E*)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. № 173)

[0389] Азетидин (4,3 мг, 0,074 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору (*E*)-4-бромбут-2-еновой кислоты (12 мг, 0,074 ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,150 ммоль) в DMF (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч при 60°C добавляли соединение S8 (25 мг, 0,037 ммоль) и HATU (28 мг, 0,074 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли (15 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,05 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,65-6,58 (м, 1H), 6,53 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,39 (д, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,59-4,49 (м, 4H), 4,37-7,31 (м, 2H), 4,28-4,21 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 4H), 4,13-4,09 (м, 2H), 4,01-3,99 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 3H), 3,57-3,44 (м, 3H), 3,40 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 3H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,60-2,42 (м, 4H), 2,08-1,97 (м, 4H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,18-1,05 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> = 791,43, найдено: 791,44.

### ПРИМЕР 3

Синтез 4-((4-(3-((4-((*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторазетидин-1-ил)фенил)сульфонил)-*N*-метилбензамида (Соед. № 189).



[0390] Синтез трет-бутил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (S9)

[0391] 10% Pd/C (80 мг, 10% масс.) добавляли к раствору соединения S2 (0,4 г, 0,75 ммоль) в MeOH (25 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем колбу дегазировали три раза при перемешивании. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> при нормальном давлении. После того, как Pd/C катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли на роторном испарителе с получением указанного в заголовке продукта (0,3 г, 90%).

[0392] Синтез трет-бутил 3-((4-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-((1*R*,2*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)-1-(3-фторфенил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (S10)

[0393] трет-Бутил 3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (72 мг, 0,27 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 мг, 0,44 ммоль) и KI (4 мг, 0,022 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения S9 (100 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением трифторацетатной соли соединения S10 (100 мг, 70%). ESI-MS рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>54</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 633,41, найдено: 633,49.

[0394] Синтез трет-бутил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S11)

[0395] Соединение S10 (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в DCM (1,2 мл), затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (0,24 мл, 20 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (70 мг, 83%) без дополнительной очистки.

[0396] Синтез трет-бутил ((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2-(азетидин-1-ил)-1-(1-((3-фтор-1-(4-((4-(метилкарбамоил)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S13)

Соединение S12 (20 мг, 0,068 ммоль) и  $K_2CO_3$  (23 мг, 0,017 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения S11 (30 мг, 0,056 ммоль) в DMSO (1 мл). Смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение ночи. Смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением трифторацетатной соли соединения S13 (30 мг, 66%).

[0397] Синтез 4-((4-(3-((4-((S)-1-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторазетидин-1-ил)фенил)сульфонил)-N-метилбензамида (S14)

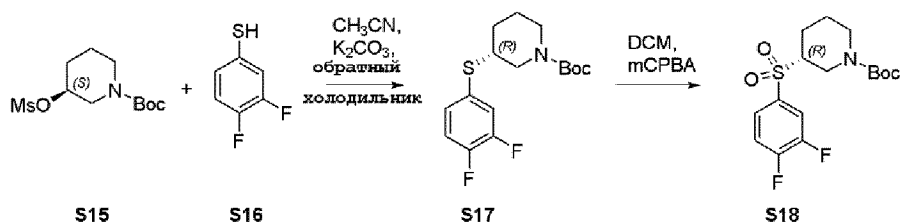
[0398] Соединение S13 (30 мг, 0,037 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при  $0^\circ C$ . После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (21 мг, 80%) без дополнительной очистки.

[0399] Синтез 4-((4-(3-((4-((S)-1-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторазетидин-1-ил)фенил)сульфонил)-N-метилбензамида (Соед. № 189).

[0400] Акрилоилхлорид (3,2 мг, 0,036 ммоль) добавляли к раствору соединения S14 (21 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (12 мг, 0,089 ммоль) при  $0^\circ C$ . После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением трифторацетатной соли Соед. № 189 (13 мг, 58%). ESI-MS рассчитано для  $C_{42}H_{51}F_2N_5O_4S$   $[M+H]^+ = 760,36$ , найдено: 760,31.

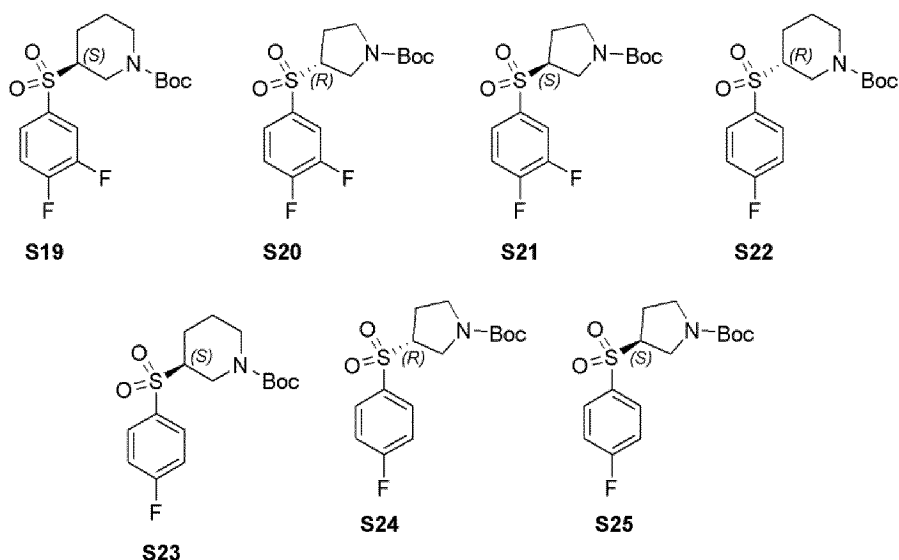
#### ПРИМЕР 4

Синтез трет-бутил (R)-3-((3,4-дифторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (S18)



[0401] S15 (3,63 г, 13,00 ммоль) и S16 (1,58 г, 10,84 ммоль) растворяли в 50 мл ацетонитрила, затем добавляли  $K_2CO_3$  (2,39 г, 17,34 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и раствор экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 3,26 г соединения S17.

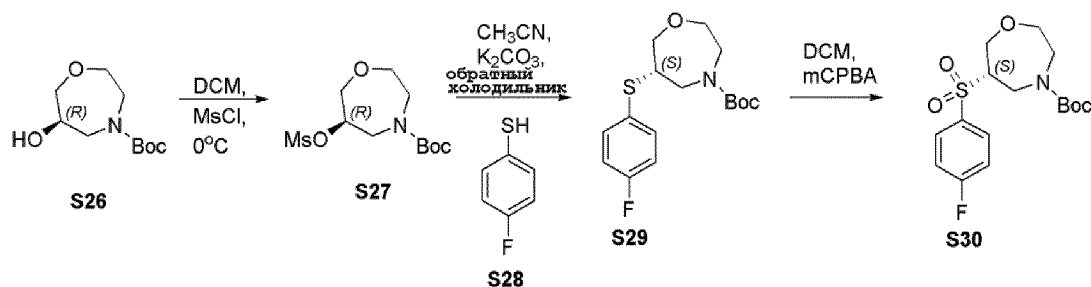
[0402] mCPBA (77% масс/масс, 1,40 г, 6,25 ммоль) добавляли к охлажденному раствору,  $0^\circ C$ , соединения S17 (3,27 г, 2,50 ммоль), растворенного в 10 мл DCM. Раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем через 4 часа его гасили насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 3,1 г соединения S18.



[0403] Промежуточные соединения S19-S25 синтезировали в соответствии с процедурой, используемой для получения S18.

#### ПРИМЕР 5

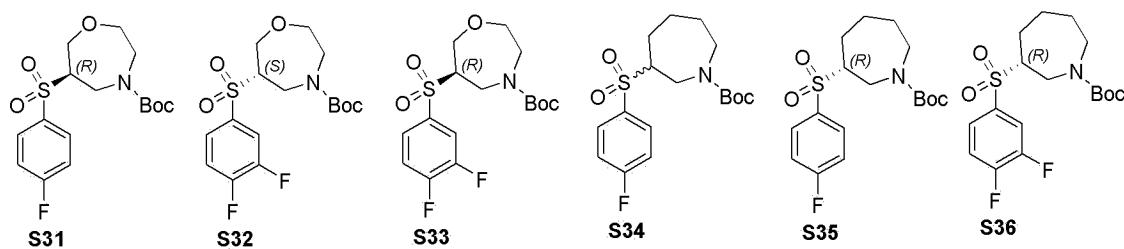
Синтез трет-бутил (S)-6-((4-фторфенил)сульфонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (S30)



[0404] Метансульфонилхлорид (213 мкл, 2,76 ммоль) добавляли к охлажденному раствору, 0°C, соединения S26 (500 мг, 2,30 ммоль) и триметиламина (960 мкл, 6,90 ммоль), растворенных в 4 мл DCM. Через 1 час добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза DCM, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 714 мг соединения S27.

[0405] Карбонат калия (432 мг, 3,129 ммоль) добавляли к раствору соединения S27 (308 мг, 1,18 ммоль) и соединения S28 (267 мг, 2,08 ммоль) в 3 мл ацетонитрила и смесь кипятили с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и раствор экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 307 мг соединения S29.

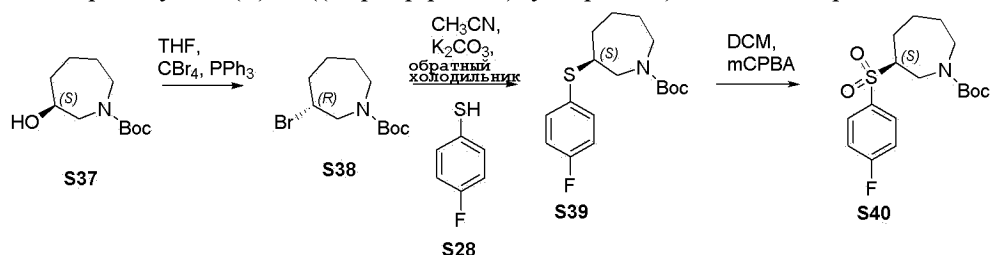
[0406] mCPBA (77% масс/масс, 526 мг, 2,35 ммоль) добавляли к охлажденному раствору, 0°C, соединения S29 (307 мг, 0,939 ммоль), растворенного в 5 мл DCM. Раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем через 4 часа его гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 305 мг соединения S30.



[0407] Промежуточные соединения S31-S36 синтезировали в соответствии с процедурой, используемой для получения соединения S30.

#### ПРИМЕР 6

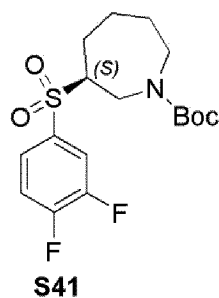
Синтез трет-бутил (S)-3-((4-фторфенил)сульфонил)азепан-1-карбоксилата (S40)



[0408] Трифенилфосфин (1,83 г, 6,967 ммоль) и  $\text{CBr}_4$  (2,31 г, 6,967 ммоль) добавляли к раствору соединения S37 (1,0 г, 4,645 ммоль) в 16 мл THF. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали диэтиловым эфиром, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 588 мг соединения S38.

[0409] Карбонат калия (436 мг, 3,162 ммоль) добавляли к раствору соединения S38 (293 мг, 1,054 ммоль) и соединения S28 (270 мг, 2,108 ммоль) в 3 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и раствор экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 325 мг соединения S39.

[0410] mCPBA (77% масс/масс, 559 мг, 2,497 ммоль) добавляли к охлажденному раствору,  $0^\circ\text{C}$ , соединения S39 (325 мг, 0,999 ммоль), растворенного в 5 мл DCM. Раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем через 4 часа его гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 303 мг соединения S40.

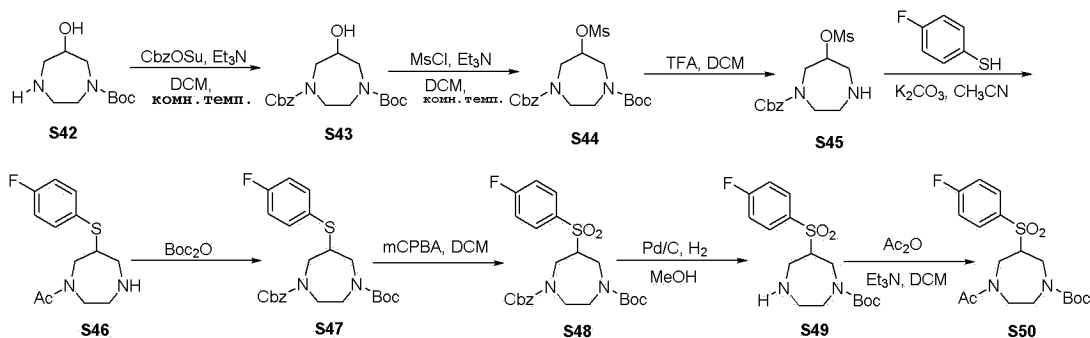


[0411] Промежуточное соединение S41 синтезировали в соответствии с

процедурой, используемой для получения соединения S40.

### ПРИМЕР 7

Синтез трет-бутил 4-ацетил-6-((4-фторфенил)сульфонил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (S50)



[0412] N-(Бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (346 мг, 1,39 ммоль) добавляли к охлажденному раствору,  $0^\circ\text{C}$ , соединения S42 (250 мг, 1,16 ммоль) и триэтиламина (320 мкл, 2,32 ммоль), растворенных в 5 мл  $\text{DCM}$ . Через 6 ч добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза  $\text{DCM}$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 390 мг соединения S43.

[0413] Метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,28 ммоль) добавляли к охлажденному раствору,  $0^\circ\text{C}$ , соединения S43 (390 мг, 1,11 ммоль) и триэтиламина (320 мкл, 2,32 ммоль), растворенных в 10 мл  $\text{DCM}$ . Через 1 час добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза  $\text{DCM}$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 441 мг соединения S44.

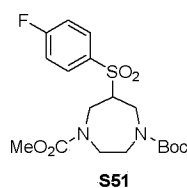
[0414] Соединение S44 (441 мг, 1,03 ммоль) растворяли в  $\text{DCM}$  (20 мл), затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта S45, который использовали без дополнительной очистки. Карбонат калия (1,42 г, 10,2 ммоль) добавляли к раствору неочищенного продукта и S28 (260 мкл, 2,56 ммоль) в 10 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и раствор экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 255 мг соединения S46.

[0415] Ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 г, 5,12 ммоль) добавляли к раствору соединения S46 (255 мг, 0,95 ммоль), растворенного в 10 мл  $\text{DCM}$ . Через 1 час добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза  $\text{DCM}$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 437 мг соединения S47.

[0416]  $\text{mCPBA}$  (77% масс/масс, 510 мг, 1,11 ммоль) добавляли к охлажденному раствору,  $0^\circ\text{C}$ , соединения S47 (547 мг, 2,22 ммоль), растворенного в 10 мл  $\text{DCM}$ . Раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем через 4 часа его гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 499 мг соединения S48.

[0417] 10% Pd/C (120 мг, 10% масс.) добавляли к раствору соединения S48 (499 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем колбу дегазировали три раза при перемешивании. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> при нормальном давлении. После того, как Pd/C катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли на роторном испарителе с получением 309 мг соединения S49.

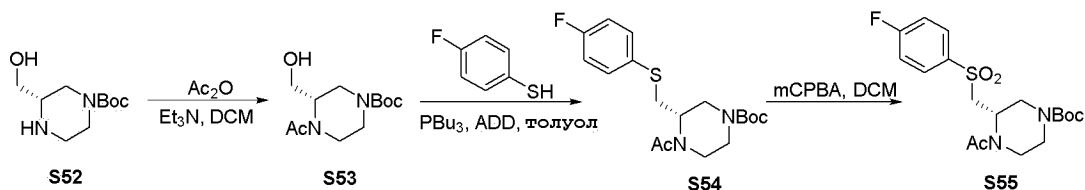
[0418] Уксусный ангидрид (54 мкл, 0,575 ммоль) добавляли к раствору соединения S49 (103 мг, 0,287 ммоль) и триметиламина (119 мкл, 0,861 ммоль), растворенных в 3 мл DCM. Через 6 ч добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза DCM, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 102 мг соединения S50.



[0419] Промежуточное соединение S51 синтезировали в соответствии с процедурой, используемой для получения соединения S50.

#### ПРИМЕР 8

Синтез трет-бутил (S)-4-ацетил-3-(((4-фторфенил)сульфонил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (S55)



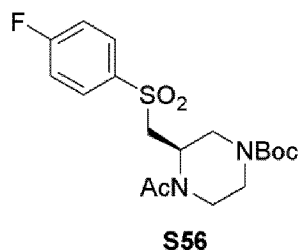
[0420] Уксусный ангидрид (96 мкл, 1,02 ммоль) добавляли к раствору соединения S52 (200 мг, 0,925 ммоль) и триметиламина (385 мкл, 2,78 ммоль), растворенных в 5 мл DCM. Через 6 ч добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза DCM, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 238 мг соединения S53.

[0421] В атмосфере аргона PBu<sub>3</sub> добавляли к раствору соединения S53 (238 мг, 0,925 ммоль), S28 (141 мкл, 1,39 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (233 мг, 0,925 ммоль). Через 12 часов смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки колоночной хроматографией получали 257 мг соединения S54.

[0422] mCPBA (77% масс/масс, 344 мг, 1,39 ммоль) добавляли к охлажденному раствору, 0°C, соединения S54 (257 мг, 0,697 ммоль), растворенного в 10 мл DCM. Раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем через 4 часа его гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. После очистки



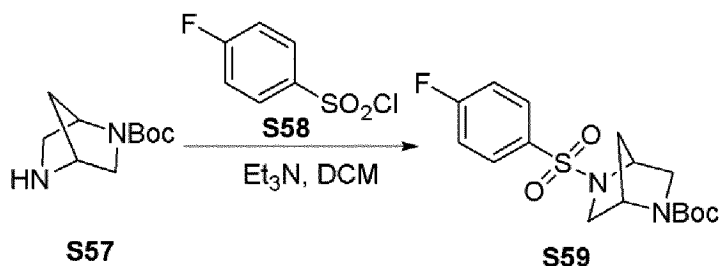
колоночной хроматографией получали 238 мг соединения S55.



[0423] Промежуточное соединение S56 синтезировали в соответствии с процедурой, используемой для получения соединения S55.

#### ПРИМЕР 9

Синтез трет-бутил (1S,4S)-5-((4-фторфенил)сульфонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (S59)



[0424] (1S,4S)-2-Вос-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан (1,0 г, 5,05 ммоль) добавляли к охлажденному раствору, 0°C, соединения S58 (1,08 г, 5,55 ммоль) и триэтиламина (2,1 мл, 15,2 ммоль), растворенных в 40 мл DCM. Через 5 ч добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали три раза DCM, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 1,61 г соединения S59.

#### ПРИМЕР 10

[0425] Следующие соединения получали с использованием способов и синтетических промежуточных соединений, описанных в ПРИМЕРАХ 1-9 и известных из уровня техники:

[0426] Соед. № 1 : MS (ESI) m/z 710,54 [M+H]<sup>+</sup>.

[0427] Соед. № 2 : MS (ESI) m/z 767,54 [M+H]<sup>+</sup>.

[0427] Соед. № 3 : MS (ESI) m/z 793,52 [M+H]<sup>+</sup>.

[0429] Соед. № 4 : MS (ESI) m/z 807,50 [M+H]<sup>+</sup>.

[0430] Соед. № 5 : MS (ESI) m/z 779,51 [M+H]<sup>+</sup>.

[0431] Соед. № 6 : MS (ESI) m/z 809,61 [M+H]<sup>+</sup>.

[0432] Соед. № 7 : MS (ESI) m/z 797,37 [M+H]<sup>+</sup>.

[0433] Соед. № 8 : MS (ESI) m/z 837,64 [M+H]<sup>+</sup>.

[0434] Соед. № 9 : MS (ESI) m/z 821,22 [M+H]<sup>+</sup>.

[0435] Соед. № 10 : MS (ESI) m/z 779,56 [M+H]<sup>+</sup>.

[0436] Соед. № 11 : MS (ESI) m/z 815,56 [M+H]<sup>+</sup>.

[0437] Соед. № 12 : MS (ESI) m/z 839,61 [M+H]<sup>+</sup>.

[0438] Соед. № 13 : MS (ESI) m/z 797,51 [M+H]<sup>+</sup>.

[0439] Соед. № 14 : MS (ESI) m/z 722,16 [M+H]<sup>+</sup>.

[0440] Соед. № 15 : MS (ESI) m/z 720,50 [M+H]<sup>+</sup>.

[0441] Соед. № 16 : MS (ESI) m/z 740,56 [M+H]<sup>+</sup>.

[0442] Соед. № 17 : MS (ESI) m/z 819,71 [M+H]<sup>+</sup>.

[0443] Соед. № 18 : MS (ESI) m/z 837,75 [M+H]<sup>+</sup>.

[0444] Соед. № 19 : MS (ESI) m/z 805,46 [M+H]<sup>+</sup>.

[0445] Соед. № 20 : MS (ESI) m/z 805,57 [M+H]<sup>+</sup>.

[0446] Соед. № 21 : MS (ESI) m/z 807,61 [M+H]<sup>+</sup>.

[0447] Соед. № 22 : MS (ESI) m/z 791,55 [M+H]<sup>+</sup>.

[0448] Соед. № 23 : MS (ESI) m/z 835,74 [M+H]<sup>+</sup>.

[0449] Соед. № 24 : MS (ESI) m/z 819,06 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,05 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,47 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,53-4,49 (м, 4H), 4,39-4,32 (м, 2H), 4,28-4,12 (м, 6H), 3,91 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,80-3,74 (м, 3H), 3,56-3,46 (м, 5H), 3,40 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 4H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,57-2,45 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 6H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 3H), 1,69-1,56 (м, 4H), 1,53-1,33 (м, 3H), 1,15-1,05 (м, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 165,82, 165,16, 162,72, 162,31, 161,96, 161,59, 156,00, 132,92, 131,26, 128,27, 125,56, 123,94, 119,26, 117,15, 116,91, 116,36, 115,75, 115,54, 111,60, 62,00, 60,84, 60,33, 58,00, 56,12, 56,07, 54,81, 54,32, 53,99, 52,95, 51,15, 51,88, 51,04, 50,09, 41,27, 33,74, 26,90, 26,65, 26,38, 25,97, 24,31, 22,50, 21,24, 17,05.

[0450] Соед. № 25 : MS (ESI) m/z 821,08 [M+H]<sup>+</sup>.

[0451] Соед. № 27 : MS (ESI) m/z 821,08 [M+H]<sup>+</sup>.

[0452] Соед. № 28 : MS (ESI) m/z 777,54 [M+H]<sup>+</sup>.

[0453] Соед. № 29 : MS (ESI) m/z 775,57 [M+H]<sup>+</sup>.

[0454] Соед. № 30 : MS (ESI) m/z 821,59 [M+H]<sup>+</sup>.

[0455] Соед. № 31 : MS (ESI) m/z 821,61 [M+H]<sup>+</sup>.

[0456] Соед. № 32 : MS (ESI) m/z 758,41 [[M+H]<sup>+</sup>.

[0457] Соед. № 33 : MS (ESI) m/z 818,91 [M+H]<sup>+</sup>.

[0458] Соед. № 34 : MS (ESI) m/z 832,88 [M+H]<sup>+</sup>.

[0459] Соед. № 35 : MS (ESI) m/z 833,61 [M+H]<sup>+</sup>.

[0460] Соед. № 36 : MS (ESI) m/z 833,57 [M+H]<sup>+</sup>.

[0461] Соед. № 174: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,42 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,51-5,32 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 2H), 4,53-4,47 (м, 4H), 4,42-4,28 (м, 4H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 4H), 4,09 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,80-3,73 (м, 3H), 3,56-3,48 (м, 3H), 3,40 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,57-2,41 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 4H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,17-1,06 (м, 1H)

[0462] Соед. № 175: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,49-7,43 (м,

1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,70-6,63 (м, 1H), 6,53 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,36 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 4,55-4,49 (м, 8H), 4,38-4,32 (м, 2H), 4,28-4,21 (м, 1H), 4,18-4,11 (м, 5H), 3,98 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,80-3,73 (м, 3H), 3,56-3,47 (м, 3H), 3,40 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,54-2,42 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 4H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,51-1,45 (м, 1H), 1,15-1,05 (м, 1H)

[0463] Соединения Таблиц 1А, 1В и 1С, охарактеризованные MS (ESI) данными, также получали с использованием способов и синтетических промежуточных соединений, описанных в ПРИМЕРАХ 1-9 и известных из уровня техники.

#### ПРИМЕР 11

##### Аффинность связывания менина

[0464] Анализ конкурентного связывания с поляризацией флуоресценции (FP) использовали для определения аффинности связывания репрезентативных ингибиторов менина. FAM-меченный флуоресцентный зонд был разработан и синтезирован на основе MLL1 пептида (FAM-MM2). Равновесную константу диссоциации ( $K_d$ ) FAM-MM2 с белком менином определяли в экспериментах насыщения белком, отслеживая общую поляризацию флуоресценции смесей, сформулированных с флуоресцентным зондом при фиксированной концентрации и белком с увеличивающимися концентрациями вплоть до полного насыщения. Серийные разведения белка смешивали с FAM-MM2 до конечного объема 200 мкл в аналитическом буфере (PBS с 0,02% бычьего  $\gamma$ -Глобулина и 4% DMSO, 0,01% Triton X-100 добавляли непосредственно перед анализами). Конечная концентрация FAM-MM2 составляла 2 нМ. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при осторожном встряхивании для обеспечения равновесия. FP значения в единицах миллиполяризации (mP) измеряли с использованием планшет-ридера Infinite M-1000 (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) в 96-луночных черных планшетах с v-образным дном Microfluor 1 (Thermo Scientific, Waltham, MA) при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны эмиссии 530 нм.  $K_d$  значение FAM-MM2, которое рассчитывали путем подгонки сигмоидальной кривой доза-зависимого повышения FP как функции концентраций белка с использованием программы Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Software, San Diego, CA), было определено как равное 1,4 нМ.

[0465] Значения  $IC_{50}$  репрезентативных соединений по изобретению, см. Таблицу 3, определяли в эксперименте конкурентного связывания. Смеси 5 мкл испытываемых соединений в DMSO и 195 мкл предварительно инкубированного раствора комплекса белок/зонд в аналитическом буфере добавляли в аналитические планшеты, которые инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при осторожном встряхивании. Конечная концентрация белка менина была 4 нМ, а конечная концентрация зонда была 2 нМ. Отрицательные контроли, содержащие только комплекс белок/зонд (эквивалентно ингибированию 0%), и положительные контроли, содержащие только свободные зонды (эквивалентно ингибированию 100%), были включены в каждый аналитический планшет. FP значения измеряли, как описано выше.  $IC_{50}$  значения

определяли методом нелинейной регрессии с подгонкой кривых конкурентного связывания.

Таблица 3

<b>Соед. №</b>	<b>Аффинность связывания менина IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
1	0,002
2	0,005
3	0,002
4	0,002
5	0,003
6	0,002
7	0,002
8	0,002
9	0,002
10	0,003
11	0,002
12	0,002
13	0,001
14	0,002
15	0,003
16	0,003
17	0,002
18	0,002
19	0,001
20	0,002
21	0,002
22	0,002
23	0,002
24	0,003
25	0,007
27	0,004
28	0,002
29	0,002
30	0,005

<b>31</b>	0,088
<b>32</b>	0,002
<b>71</b>	0,002
<b>72</b>	0,002
<b>73</b>	0,001
<b>74</b>	0,001
<b>75</b>	0,001
<b>76</b>	0,001
<b>77</b>	0,001
<b>78</b>	0,001
<b>79</b>	0,002
<b>80</b>	0,002
<b>81</b>	0,002
<b>82</b>	0,003
<b>83</b>	0,003
<b>84</b>	0,002
<b>85</b>	0,004
<b>86</b>	0,002
<b>87</b>	0,001
<b>88</b>	0,002
<b>89</b>	0,002
<b>90</b>	0,002
<b>91</b>	0,002
<b>92</b>	0,002
<b>93</b>	0,002
<b>94</b>	0,002
<b>95</b>	0,001
<b>96</b>	0,002
<b>97</b>	0,001
<b>98</b>	0,003
<b>99</b>	0,009
<b>100</b>	0,004
<b>101</b>	0,003
<b>102</b>	0,001

<b>103</b>	0,002
<b>104</b>	0,002
<b>105</b>	0,002
<b>106</b>	0,002
<b>107</b>	0,002
<b>108</b>	0,003
<b>109</b>	0,002
<b>110</b>	0,002
<b>111</b>	0,002
<b>112</b>	0,003
<b>113</b>	0,004
<b>114</b>	0,003
<b>115</b>	0,002
<b>116</b>	0,003
<b>117</b>	0,003
<b>118</b>	0,004
<b>119</b>	0,002
<b>120</b>	0,002
<b>121</b>	0,002
<b>122</b>	0,001
<b>123</b>	0,002
<b>124</b>	0,002
<b>125</b>	0,003
<b>126</b>	0,002
<b>127</b>	0,002
<b>128</b>	0,002
<b>129</b>	0,002
<b>130</b>	0,002
<b>131</b>	0,002
<b>164</b>	0,002
<b>173</b>	0,002
<b>174</b>	0,002
<b>175</b>	0,001
<b>176</b>	0,002

<b>177</b>	0,001
<b>178</b>	0,002
<b>179</b>	0,001
<b>180</b>	0,002
<b>181</b>	0,006
<b>182</b>	0,002
<b>183</b>	0,002
<b>184</b>	0,003
<b>185</b>	0,004
<b>186</b>	0,002
<b>187</b>	0,003
<b>188</b>	0,002
<b>189</b>	0,004
<b>192</b>	0,003
<b>193</b>	0,002
<b>194</b>	0,003
<b>195</b>	0,003
<b>196</b>	0,004
<b>197</b>	0,003
<b>149</b>	0,008
<b>199</b>	0,004
<b>200</b>	0,080
<b>201</b>	0,008
<b>202</b>	0,002
<b>203</b>	0,001
<b>204</b>	0,002
<b>205</b>	0,009
<b>206</b>	0,002
<b>207</b>	0,004
<b>208</b>	0,0002
<b>209</b>	0,0002
<b>210</b>	0,0002
<b>211</b>	0,003
<b>212</b>	0,004

213	0,005
214	0,004
215	0,001
216	0,002
217	0,002
218	0,002
219	0,002
220	0,005
221	0,005
222	0,004
223	0,004
224	0004
225	0,007
226	0,003
227	0,007
228	0,007
229	0,008
230	0,005
231	0,004
232	0,003
233	0,003
234	0,004
235	0,004
236	0,004
237	0,004
238	0,007
239	0,006
240	0,004
241	0,01
242	0,01

#### ПРИМЕР 12

##### Ингибирование клеточного роста

[0466] Эффект репрезентативных соединений по изобретению на жизнеспособность клеток определяли в 7-дневном анализе пролиферации. См. Таблицу 4. Клетки поддерживали в подходящей культуральной среде с 10% FBS при 37°C и в



атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

[0467] Клетки высевали в 96-луночный плоскодонный планшет (Corning COSTAR, Corning, NY, cat# 3595) при плотности 2000-3000 клеток/лунка в 100 мкл культуральной среды. Осуществляли серийное разведение соединений в соответствующей среде и 100 мкл разбавленных соединений добавляли в соответствующие лунки содержащего клетки планшета. После добавления соединений клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток определяли с использованием набора для подсчета клеток WST (2-(2-метокси-4-нитрофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-(2,4-дисульфопенил)-2Н-тетразолий, моносодиевая соль) Cell Counting-8 Kit (Dojindo Molecular Technologies, Inc., Rockville, MD) в соответствии с инструкциями изготовителя.

[0468] WST-8 реагент добавляли в каждую лунку при конечной концентрации 10% (об/об) и затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1-2 часов для проявления цвета. Поглощение измеряли при 450 нм с использованием планшет-ридера SPECTRAmax PLUS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Полученные данные были нормализованы к DMSO-обработанным клеткам, и полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) рассчитывали методом нелинейной регрессии (четырёхпараметрическая модель для подгонки сигмоидальной кривой с переменным наклоном, подбор методом наименьших квадратов и без ограничительных условий) с использованием программы GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Таблица 4

Соед. №	IC <sub>50</sub> при ингибировании клеточного роста (нМ)	
	MV4-11	MOLM13
2	<10	<10
3	<50	<50
5	<10	<50
7	<10	<100
9	<10	<10
12	<10	<100
13	<10	<100
17	<10	<100
18	<10	<100
19	<10	<100
20	<10	<100
21	<10	<500
22	<10	<100
24	<10	<10

<b>25</b>	<10	<10
<b>71</b>	< 50	< 1000
<b>72</b>	< 10	< 50
<b>73</b>	< 10	< 50
<b>74</b>	< 50	< 50
<b>75</b>	< 10	< 50
<b>76</b>	< 10	< 50
<b>77</b>	< 50	< 500
<b>78</b>	< 10	< 50
<b>79</b>	< 50	< 100
<b>80</b>	< 50	< 50
<b>81</b>	< 50	< 500
<b>82</b>	< 10	< 100
<b>83</b>	< 10	< 100
<b>84</b>	< 50	< 500
<b>85</b>	< 500	< 500
<b>86</b>	< 50	< 100
<b>87</b>	< 500	< 500
<b>88</b>	< 50	< 50
<b>89</b>	< 50	< 100
<b>90</b>	< 50	< 100
<b>91</b>	< 50	< 50
<b>92</b>	< 10	< 50
<b>93</b>	< 50	< 100
<b>94</b>	< 10	< 50
<b>95</b>	< 10	< 50
<b>96</b>	< 10	< 50
<b>97</b>	< 10	< 50
<b>98</b>	< 10	< 50
<b>99</b>	< 10	< 100
<b>100</b>	< 10	< 50
<b>101</b>	< 500	< 50
<b>102</b>	< 10	< 50
<b>103</b>	< 10	< 50

<b>104</b>	< 100	< 500
<b>105</b>	< 50	< 50
<b>106</b>	< 50	< 50
<b>107</b>	< 500	< 500
<b>108</b>	< 100	< 100
<b>109</b>	< 50	< 100
<b>110</b>	< 100	< 500
<b>111</b>	< 500	< 500
<b>112</b>	< 50	< 50
<b>113</b>	< 50	< 500
<b>114</b>	< 50	< 100
<b>115</b>	< 50	< 50
<b>116</b>	< 500	< 1000
<b>117</b>	< 10	< 50
<b>118</b>	< 100	< 500
<b>119</b>	< 100	< 500
<b>120</b>	< 10	< 10
<b>121</b>	< 100	< 500
<b>122</b>	< 50	< 100
<b>123</b>	< 10	< 10
<b>124</b>	< 50	< 50
<b>125</b>	< 50	< 50
<b>126</b>	< 500	< 1000
<b>127</b>	< 100	< 500
<b>128</b>	< 10	< 100
<b>129</b>	< 10	< 50
<b>130</b>	< 10	< 10
<b>131</b>	< 10	< 10
<b>164</b>	< 10	< 10
<b>173</b>	< 10	< 10
<b>174</b>	< 10	< 10
<b>175</b>	< 10	< 10
<b>176</b>	< 50	< 50
<b>177</b>	< 100	< 500

<b>178</b>	< 50	< 500
<b>179</b>	< 50	< 100
<b>180</b>	< 100	< 500
<b>181</b>	< 50	< 500
<b>182</b>	< 10	< 100
<b>183</b>	< 10	< 50
<b>184</b>	< 500	< 500
<b>185</b>	< 100	< 1000
<b>186</b>	< 50	< 50
<b>187</b>	< 10	< 10
<b>188</b>	< 10	< 10
<b>192</b>	<10	<100
<b>193</b>	<50	<50
<b>194</b>	<500	<1000
<b>195</b>	<10	<50
<b>196</b>	<100	<500
<b>197</b>	<10	<10
<b>149</b>	<500	<500
<b>199</b>	<50	<50
<b>201</b>	<500	<500
<b>202</b>	<10	<10
<b>203</b>	<10	<10
<b>204</b>	<50	<50
<b>205</b>	<500	<500
<b>206</b>	<50	<500
<b>207</b>	<100	<500
<b>208</b>	<50	<50
<b>209</b>	<50	<100
<b>210</b>	<50	<50
<b>211</b>	<50	<100
<b>212</b>	<50	<100
<b>213</b>	<50	<100
<b>214</b>	<500	<500
<b>215</b>	<10	<10

<b>216</b>	<50	<100
<b>217</b>	<10	<100
<b>218</b>	<50	<1000
<b>219</b>	<10	<10
<b>220</b>	<10	<50
<b>221</b>	<50	<50
<b>222</b>	<50	<50
<b>223</b>	<50	<50
<b>224</b>	<50	<50
<b>225</b>	<100	<100
<b>226</b>	<50	<50
<b>227</b>	<50	<50
<b>228</b>	<50	<500
<b>229</b>	<100	<500
<b>230</b>	<50	<50
<b>231</b>	<500	<500
<b>232</b>	<100	<500
<b>233</b>	<100	<500

### ПРИМЕР 13

#### Ковалентное связывание с белком менином

[0469] Образцы менина (25 мг/мл в 25 mM Tris 8,0, 150 mM NaCl и 5 mM DTT) инкубировали с репрезентативными соединениями по изобретению при молярном отношении белка к соединению 1:1,2 в течение 1 ч или в течение ночи при 4°C. После инкубации образец разбавляли до 1 мг/мл водой. 0,1 мл каждого образца вносили в колонку для обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Aeris широкопористая C4 колонка 3,6 мкм, 50 × 2,10 мм) при скорости потока 0,5 мл/мин в H<sub>2</sub>O с 0,2% (об/об) муравьиной кислоты. Белок элюировали с использованием градиента 5-100% ацетонитрила с 0,2% (об/об) муравьиной кислоты в течение 4 минут. ЖХ-МС эксперимент (Agilent Q-TOF 6545) осуществляли в следующих условиях: напряжение на фрагменторе 300 В; напряжение на скиммере 75 В; напряжение на распылителе 100 В; температура защитного газа 350°C; температура сушильного газа 325°C. Для анализа данных использовали программу MassHunter Qualitative Analysis Software (Agilent). Массы интактных белков получали с использованием алгоритма деконволюции максимальной энтропии.

[0470] Эти исследования показывают, что репрезентативные соединения по изобретению ковалентно связываются с белком менином. См. Фиг. 1-7.

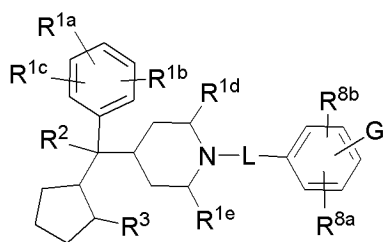
[0471] При ознакомлении с полным описанием способов, соединений и композиций, представленных в настоящем изобретении, специалистам в данной области

должно быть понятно, что то же самое можно осуществить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров, без влияния на объем способов, соединений и композиций, представленных в настоящем описании или любом их варианте осуществления.

[0472] Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I-A:



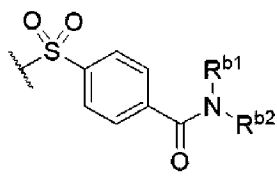
I-A,

и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

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

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

G выбран из группы, состоящей из  $-Z^1-X-Z^2$ , циано и



$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$  и  $-CH_2R^{a11}$ ;

при условии, что, когда  $R^2$  представляет собой  $-CN$ , тогда

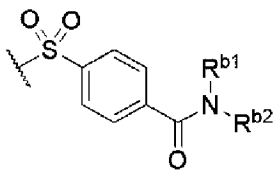
(1)  $Z^2$  представляет собой  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ; и  $R^{13a}$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; или

(2)  $Z^1$  представляет собой  $-CF_2-$ ; или

(3) X представляет собой X-11;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-NHC(=O)R^5$  и  $-NHC(=O)CH=CH_2$ ;

при условии, что, когда  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)CH=CH_2$ , тогда G выбран из группы, состоящей из циано и



$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_1-C_6$  алкила,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и  $R^{a1}$ ; или

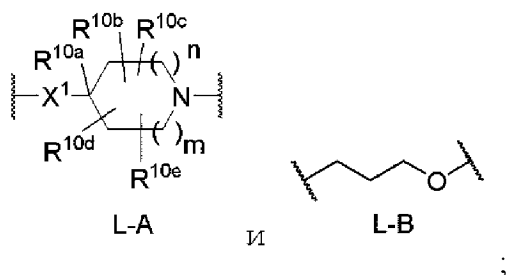
$R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с образованием 4-8-членного необязательно замещенного гетероцикло;

$R^{a1}$  представляет собой  $-C(=O)R^{a2}$ ;

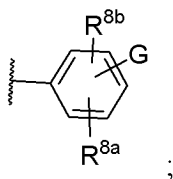
$R^{a2}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила и  $C_1-C_4$  алкокси;

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

L выбран из группы, состоящей из:



где атом азота L-A или атом кислорода L-B связан с



$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$  и  $-C(=O)-$ ; или

$X^1$  отсутствует;

$n$  и  $m$  независимо имеют значение 0, 1, 2 или 3;

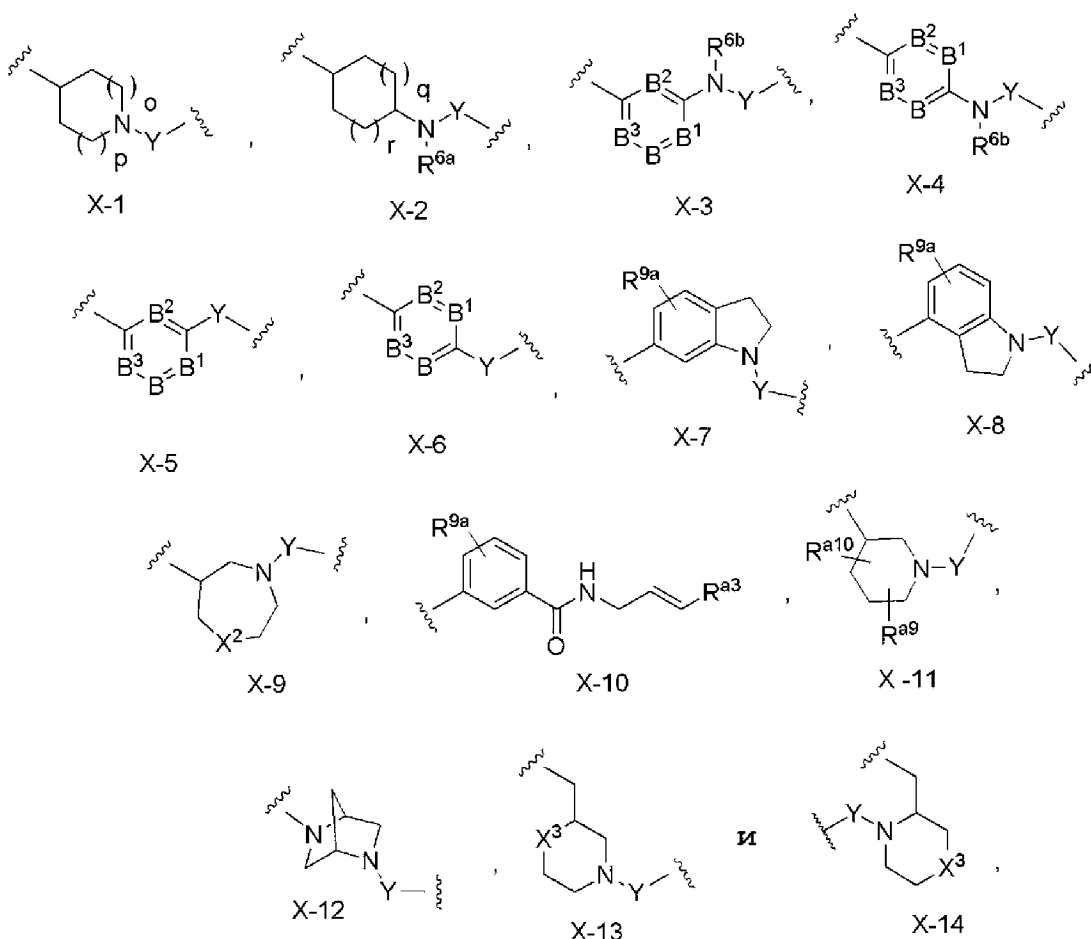
$R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, гидрокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $R^{a8}$ ;

$R^{10d}$  и  $R^{10e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и гидрокси; или

$R^{10d}$  и  $R^{10e}$  взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием оксо, т.е.  $-C(=O)-$ ;

X выбран из группы, состоящей из:





где Y связан с  $Z^2$ ; или

X отсутствует;

$B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $=CR^{9a}$ - и  $=N$ -, при условии, что по меньшей мере один из  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляет собой  $=CR^{9a}$ -.

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

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

o, p, q и r каждый независимо имеет значение 0, 1, 2 или 3;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-S(=O)_2-$  и  $-CF_2-$ ;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ,  $-C\equiv CR^{13d}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$  и  $R^{a4}$ ;

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси и  $R^{a6}$ ;

каждый  $R^{9a}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, (амино)алкила,  $-N(R^{14a})(R^{14b})$  и  $C_{1-4}$  алкокси;

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

или

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;

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

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$ , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероцикло;

$R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  и  $R^{13d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила, (амино)алкила и  $R^{a7}$ ;

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

$R^{14b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; или

$R^{14a}$  и  $R^{14b}$ , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членный необязательно замещенный гетероцикл;

$R^{a3}$  выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонила, алкилсульфонила и циклоалкилсульфонила;

$R^{a4}$  представляет собой  $-N(H)CH_2CH=CH-R^{a5}$ ;

$R^{a5}$  выбран из группы, состоящей из алкоксикарбонила, алкилсульфонила и циклоалкилсульфонила;

$R^{a6}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила и (амино)алкила;

$R^{a7}$  представляет собой гидроксиалкил;

$R^{a8}$  представляет собой  $C_1-C_4$  галогеналкил;

$R^{a9}$  выбран из группы, состоящей из фтора и  $C_1-C_3$  алкила;

$R^{a10}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и  $C_1-C_3$  алкила;

$R^{a11}$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил; и

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-CH_2-$  и  $-N(R^{a12})-$ ;

$R^{a12}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a13}$ ;

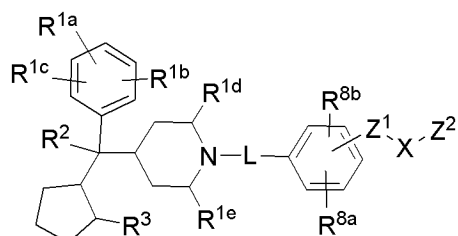
$R^{a13}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси и amino;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-CH_2-$  и  $-N(R^{a14})-$ ;

$R^{a14}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-C_6$  алкила и  $-C(=O)R^{a15}$ ; и

$R^{a15}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси и amino.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу I:



I,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

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

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$  и  $-CH_2R^{a11}$ ;

при условии, что, когда  $R^2$  представляет собой  $-CN$ , тогда

(1)  $Z^2$  представляет собой  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ; и  $R^{13a}$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; или

(2)  $Z^1$  представляет собой  $-CF_2-$ .

3. Соединение по п. 2, где:

L представляет собой L-A;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CN$  и  $-CH_2NR^{4a}R^{4b}$ ;

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

$R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с образованием 4-8-членного необязательно замещенного гетероцикло;

$R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  и  $R^{10c}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси и гидрокси;

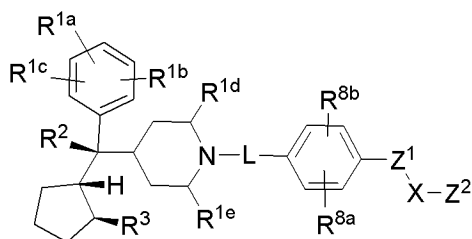
X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-C(R^{13a})=C(R^{13b})(R^{13c})$ ,  $-C\equiv CR^{13d}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  и  $-CH_2I$ ;

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

$R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  и  $R^{13d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила.

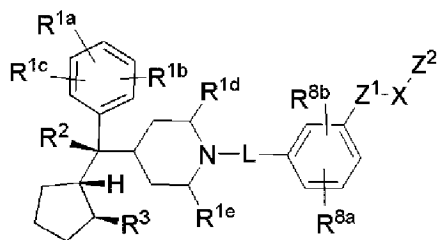
4. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

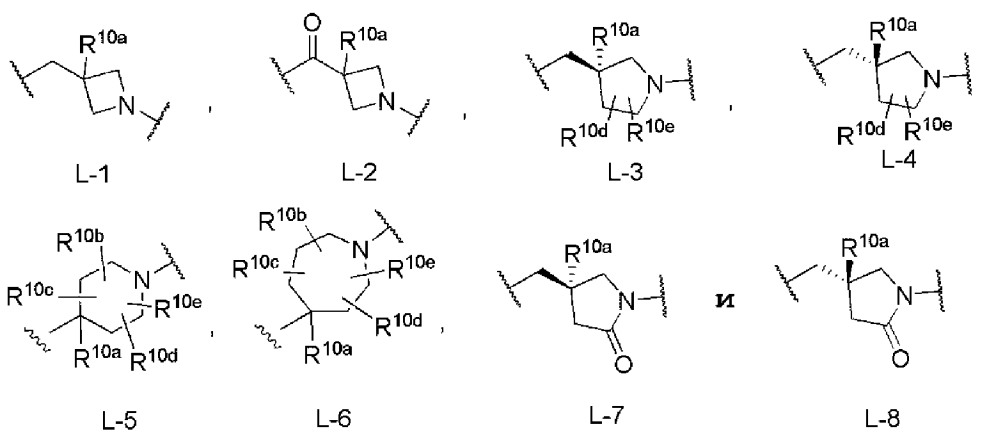
5. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу X:



X,

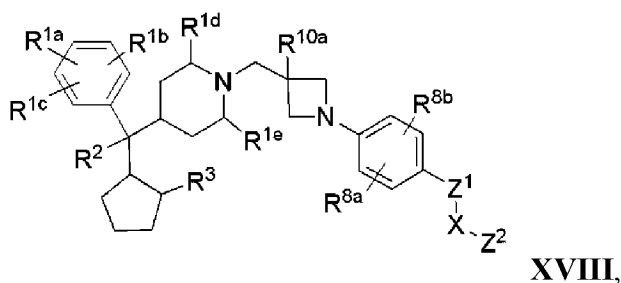
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где L выбран из группы, состоящей из:



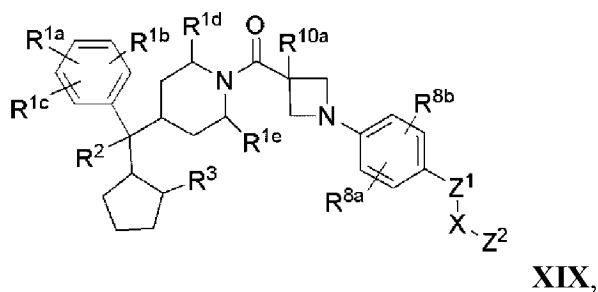
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

7. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XVIII**:



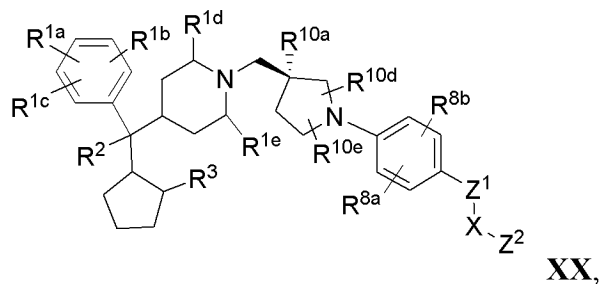
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

8. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XIX**:



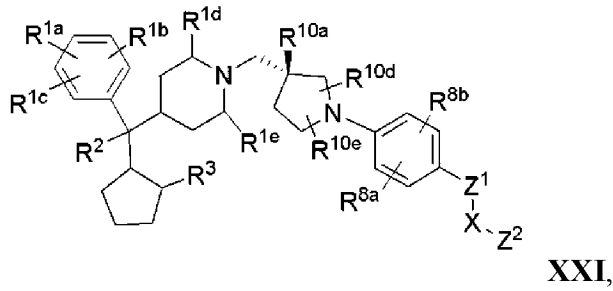
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

9. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XX**:



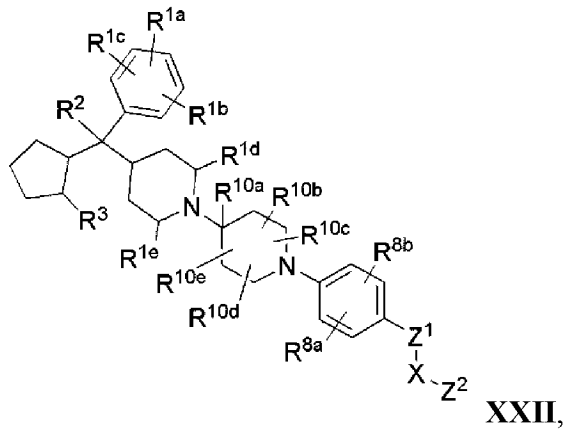
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

10. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXI**:



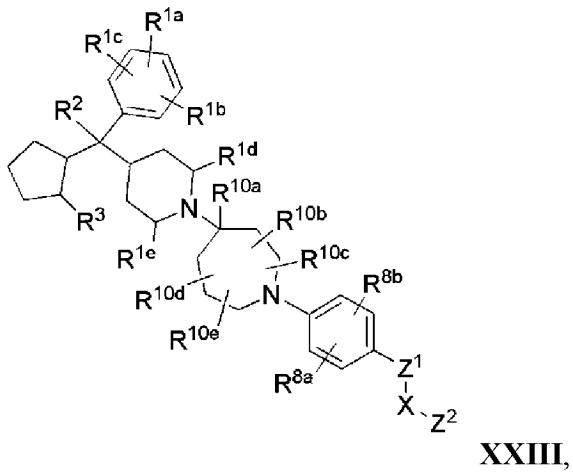
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

11. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXII**:



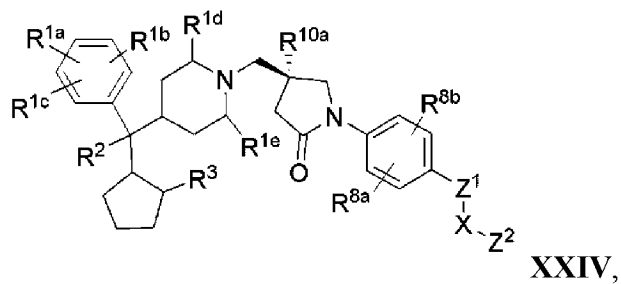
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

12. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXIII**:



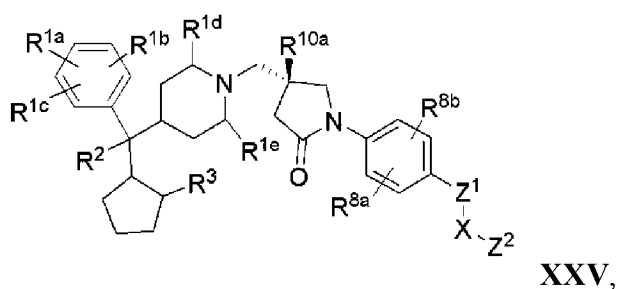
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

13. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXIV**:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

14. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXV**:

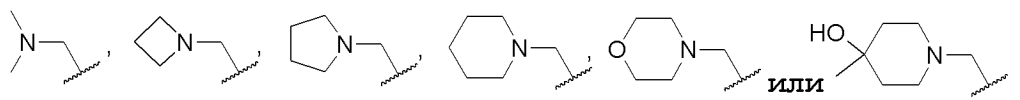


или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R<sup>2</sup> представляет собой -CN, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

16. Соединение по любому из пп. 1-14, где R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>2</sup> представляет собой:



18. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)CH<sub>3</sub>.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R<sup>1d</sup> и R<sup>1e</sup> представляют собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> представляют собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где R<sup>1c</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где R<sup>1b</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где R<sup>10a</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, где R<sup>10a</sup> представляет собой фтор, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-1, X-9, X-12, X-13 или X-14, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-2, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

28. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-3, или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват.

29. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-4, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

30. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-5, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

31. Соединение по любому из пп. 1-25, где X представляет собой X-6, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

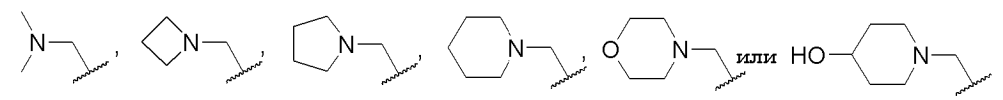
32. Соединение по любому из пп. 1-31, где  $R^3$  представляет собой -OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

33. Соединение по любому из пп. 1-31, где  $R^3$  представляет собой -NHC(=O)R<sup>5</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, где  $Z^2$  представляет собой -C(R<sup>13a</sup>)=C(R<sup>13b</sup>)(R<sup>13c</sup>), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

35. Соединение по п. 34, где:

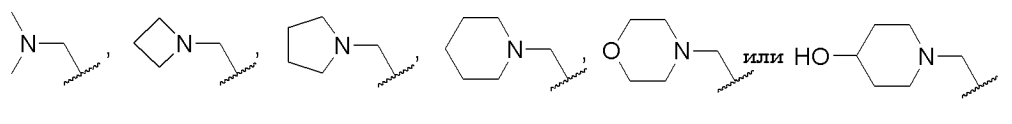
$R^{13a}$  представляет собой:



и  $R^{13b}$  и  $R^{13c}$  представляют собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

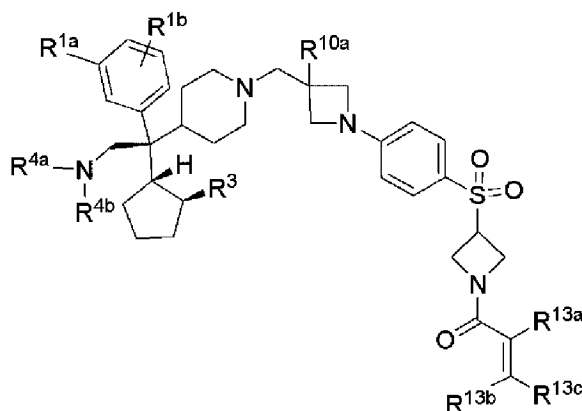
36. Соединение по п. 34, где:

$R^{13c}$  представляет собой:



и  $R^{13a}$  и  $R^{13b}$  представляют собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

37. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу XXVI:



XXVI,

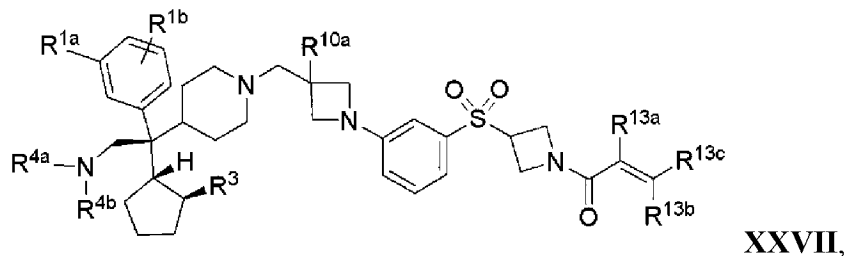
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

38. Соединение по п. 37, где  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с азотом, с которым они

связаны, с образованием необязательно замещенного 4-8-членного гетероцикло, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

39. Соединение по п. 37, где  $R^{4a}$  представляет собой  $-C(=O)CH_3$  и  $R^{4b}$  представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

40. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXVII**:

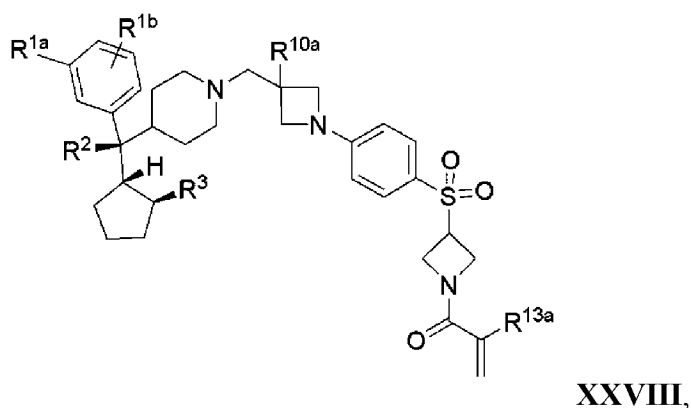


или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

41. Соединение по п. 40, где  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с азотом, с которым они связаны, с образованием необязательно замещенного 4-8-членного гетероцикло, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

42. Соединение по п. 40, где  $R^{4a}$  представляет собой  $-C(=O)CH_3$  и  $R^{4b}$  представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

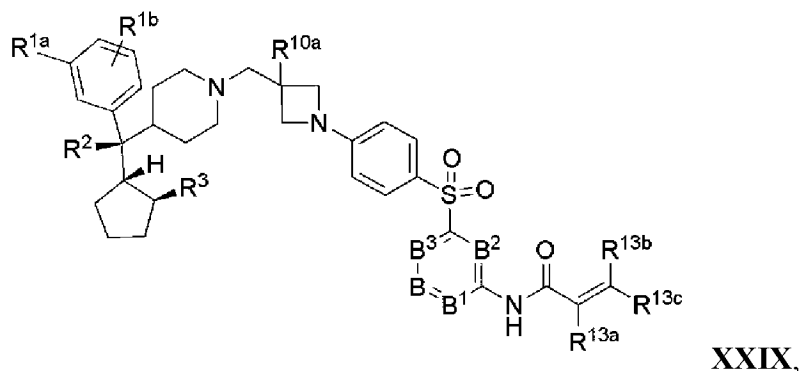
43. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXVIII**:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

44. Соединение по п. 43, где  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  взяты вместе с азотом, с которым они связаны, с образованием необязательно замещенного 4-8-членного гетероцикло, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

45. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу **XXIX**:





или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

46. Соединение по п. 45, где  $B$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  представляют собой  $=CR^{9a}$ -, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

47. Соединение по п. 46, где  $R^{9a}$  представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

48. Соединение по п. 47, где по меньшей мере один  $R^{9a}$  представляет собой - $N(R^{14a})(R^{14b})$ , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

49. Соединение по любому из пп. 37-48, где  $R^3$  представляет собой  $-NHC(=O)R^5$ , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

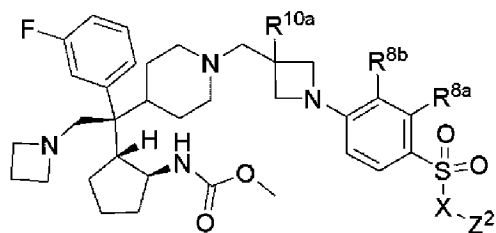
50. Соединение по п. 49, где  $R^5$  представляет собой  $-OCH_3$ , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

51. Соединение по любому из пп. 37-50, где  $R^{10a}$  представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

52. Соединение по любому из пп. 37-50, где  $R^{10a}$  представляет собой фтор, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

53. Соединение по любому из пп. 37-52, где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

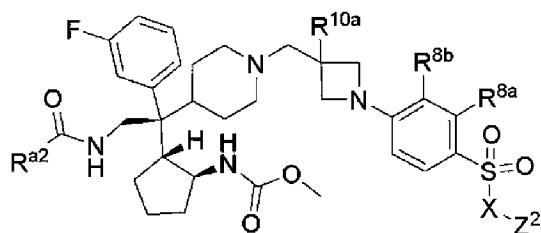
54. Соединение по пп. 1 или 2 формулы XXXII



XXXII,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

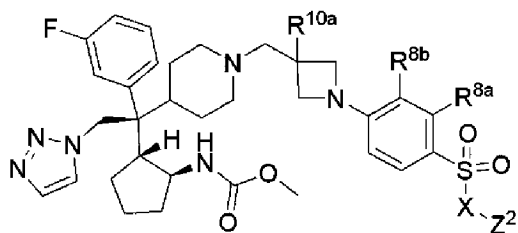
55. Соединение по пп. 1 или 2 формулы XXXIII



XXXIII,

где  $R^{a2}$  выбран из группы, состоящей из метила и метокси, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

56. Соединение по пп. 1 или 2 формулы XXXIV



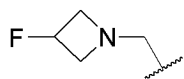
XXXIV.

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

57. Соединение по любому из пп. 54-56, где  $R^{10a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксиды, метила, метокси и  $-CH_2F$ , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

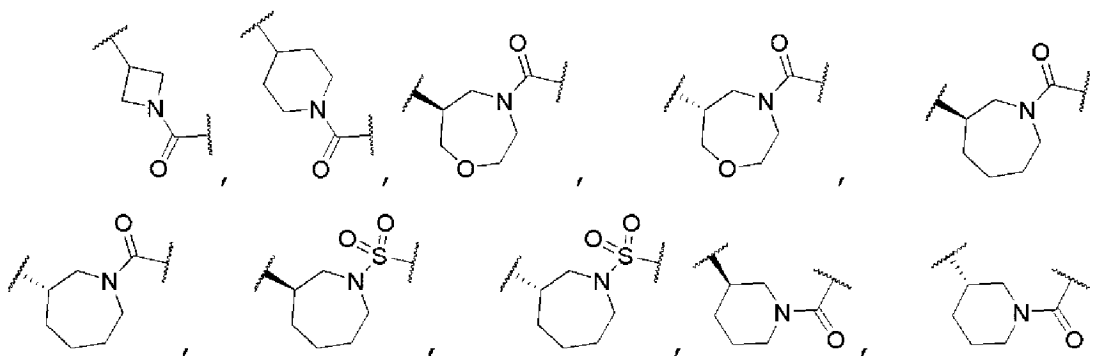
58. Соединение по любому из пп. 54-57, где  $R^{8b}$  выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

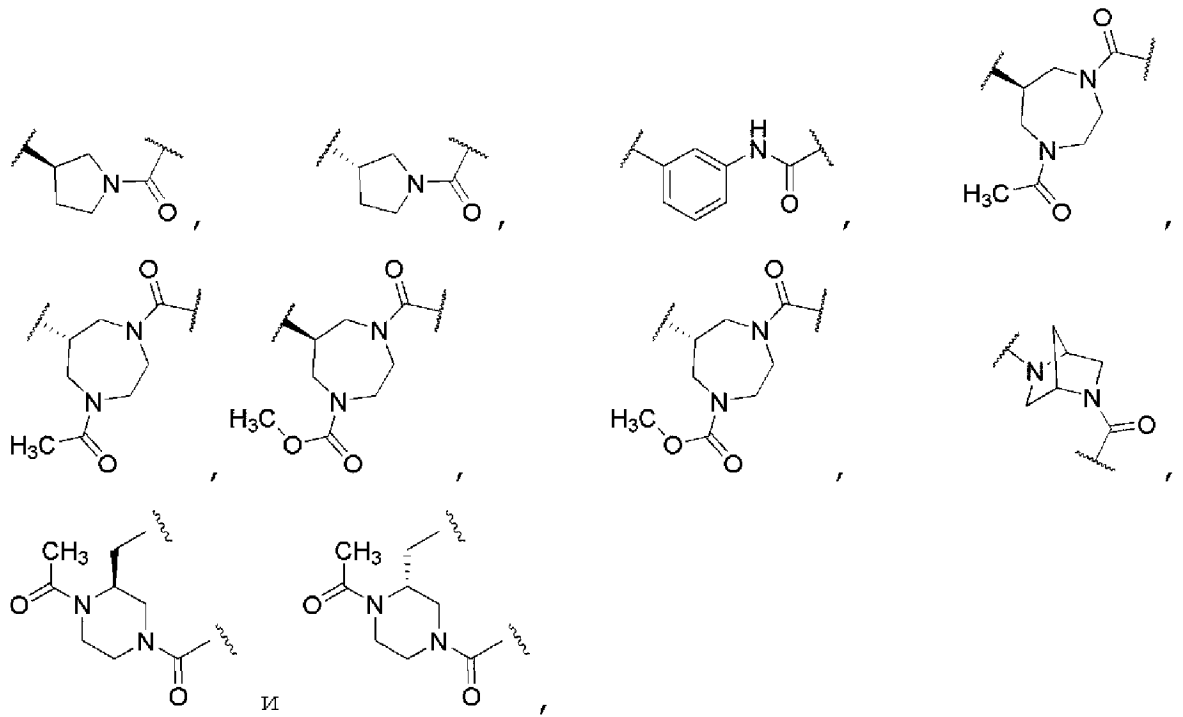
59. Соединение по любому из пп. 54-58, где  $R^{8a}$  выбран из группы, состоящей из



водорода и , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

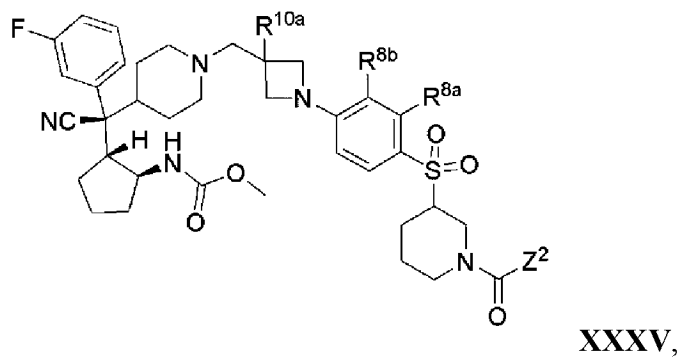
60. Соединение по любому из пп. 54-59, где X выбран из группы, состоящей из:





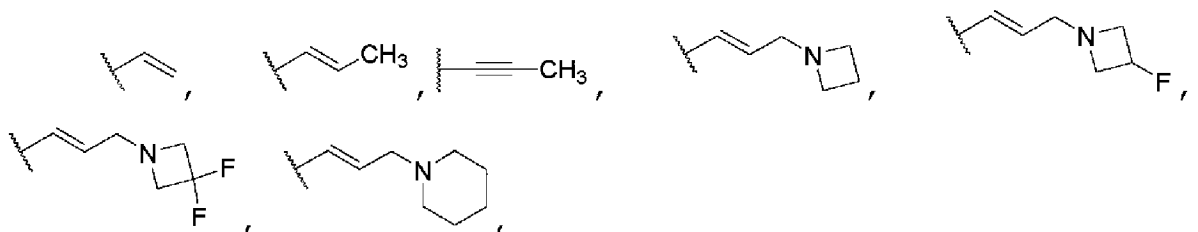
где карбонильная или сульфонильная группа связана с  $Z^2$ , или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

61. Соединение по пп. 1 или 2 формулы **XXXV**:



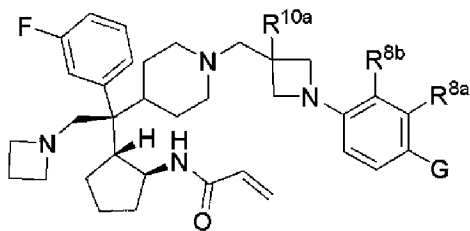
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

62. Соединение по любому из пп. 54-61, где  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из:



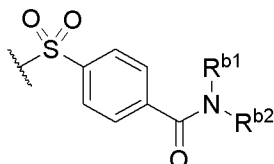
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

63. Соединение по пп. 1 или 2 формулы **XXXVI**:



XXXVI,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где G выбран из группы, состоящей из циано и



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

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

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

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

68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

69. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где пациент имеет рак, хроническое аутоиммунное расстройство, воспалительное состояние, пролиферативное расстройство, сепсис или вирусную инфекцию.

70. Способ по п. 69, где пациент имеет рак.

71. Способ по п. 70, где рак представляет собой любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

72. Способ по п. 70, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, множественной миеломы,

мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, цервикального рака, рака пищевода, рака яичника, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

73. Способ по любому из пп. 70-72, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического средства, полезного для лечения заболевания или состояния.

74. Фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного расстройства, сепсиса или вирусной инфекции.

75. Фармацевтическая композиция по п. 74, для применения в лечении рака.

76. Фармацевтическая композиция по п. 75, где рак представляет собой любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

77. Фармацевтическая композиция по п. 74, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, цервикального рака, рака пищевода, рака яичника, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

78. Соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного расстройства, сепсиса или вирусной инфекции.

79. Соединение по п. 78, для применения в лечении рака.

80. Соединение по п. 79, где рак представляет собой любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

81. Соединение по п. 79, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, цервикального рака, рака пищевода, рака яичника, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

82. Применение соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного расстройства, сепсиса или вирусной инфекции.

83. Применение по п. 81, для лечения рака.

84. Применение по п. 82, где рак представляет собой любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

85. Применение по п. 83, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, цервикального рака, рака пищевода, рака яичника, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

86. Набор, включающий соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и инструкции по введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, имеющему рак, хроническое аутоиммунное расстройство, воспалительное состояние, пролиферативное расстройство, сепсис или вирусную инфекцию.

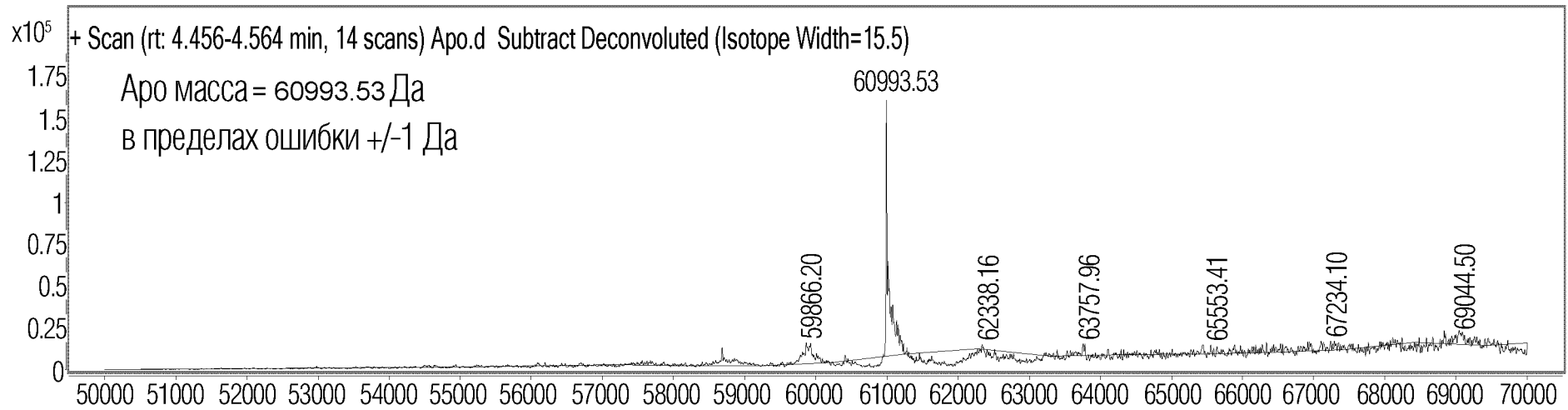
87. Набор по п. 86, где пациент имеет рак.

88. Набор по п. 87, где рак представляет собой любое одно или несколько из раковых заболеваний Таблицы 2.

89. Набор по п. 87, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, цервикального рака, рака пищевода, рака яичника, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

90. Набор по любому из пп. 86-89, дополнительно включающий одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

ФИГ. 1

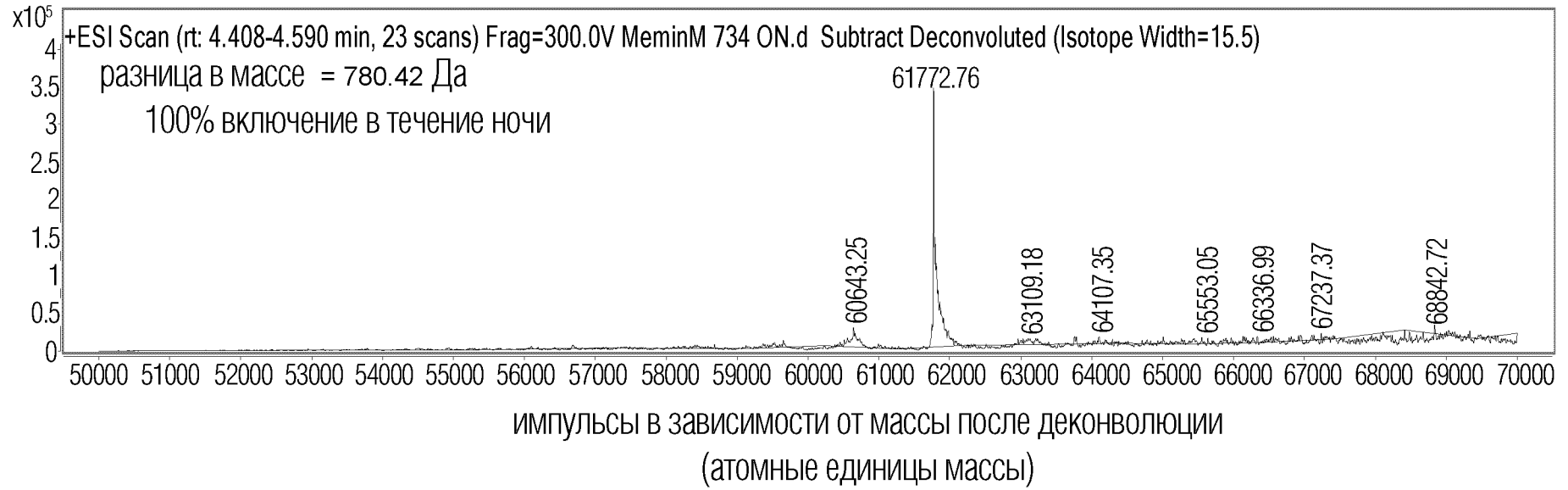


ИМПУЛЬСЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ПОСЛЕ ДЕКОНВОЛЮЦИИ  
(атомные единицы массы)

1/7

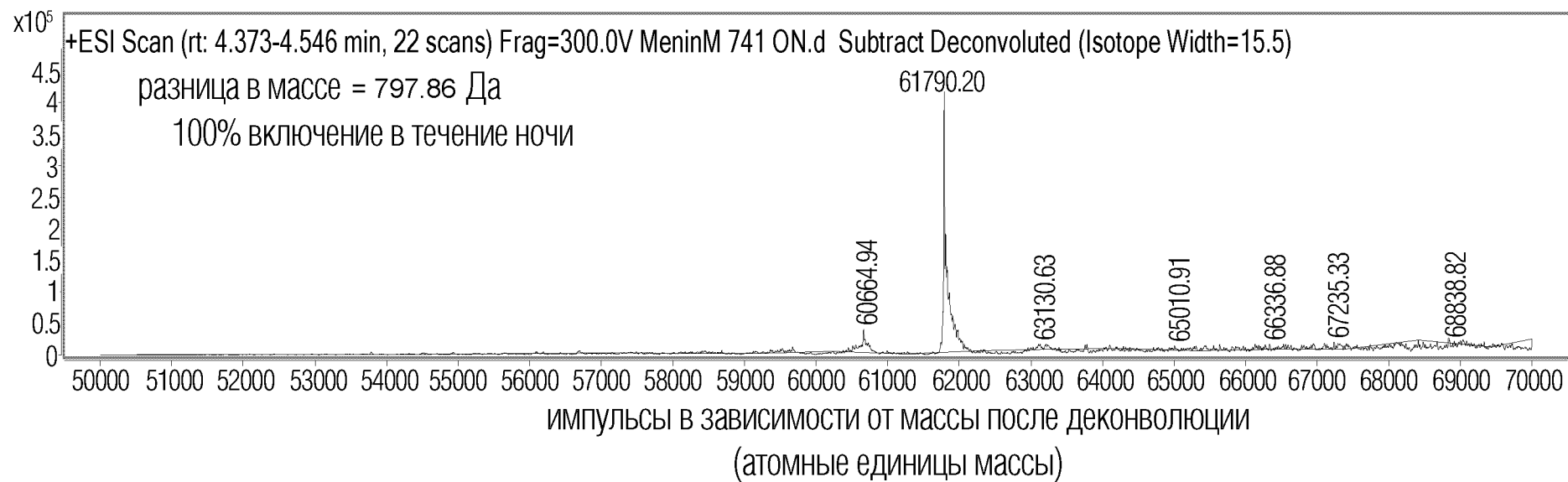
564743

ФИГ. 2

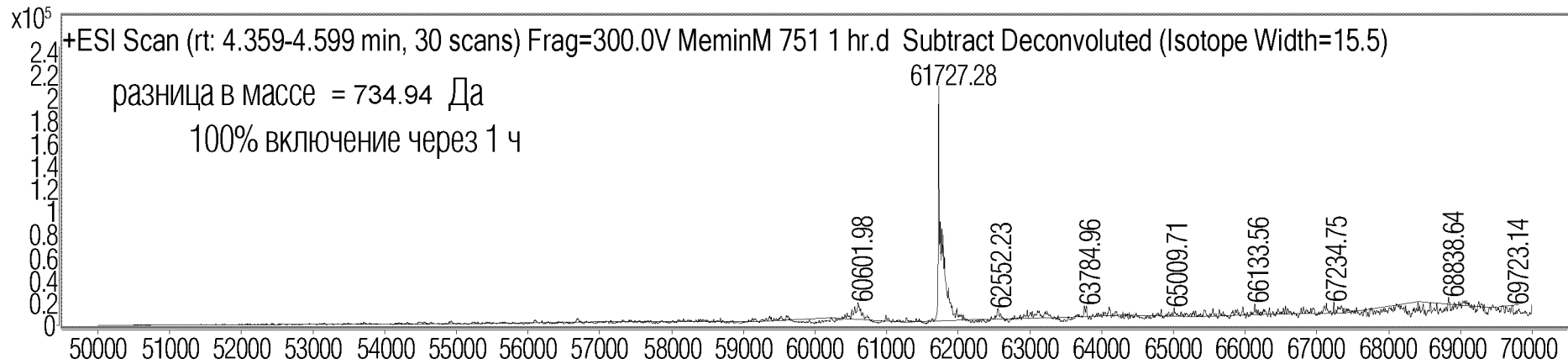




ФИГ. 3

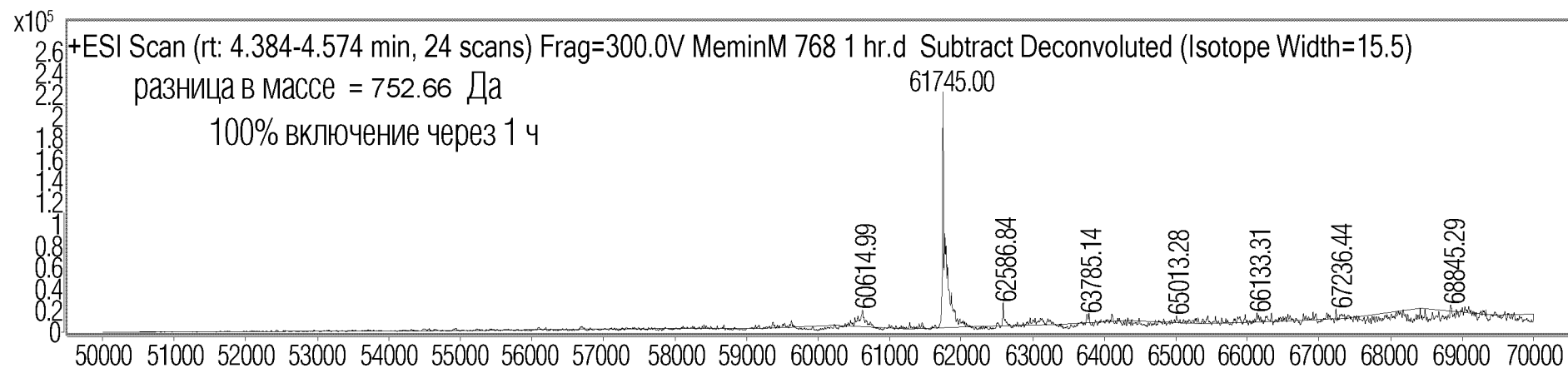


ФИГ. 4



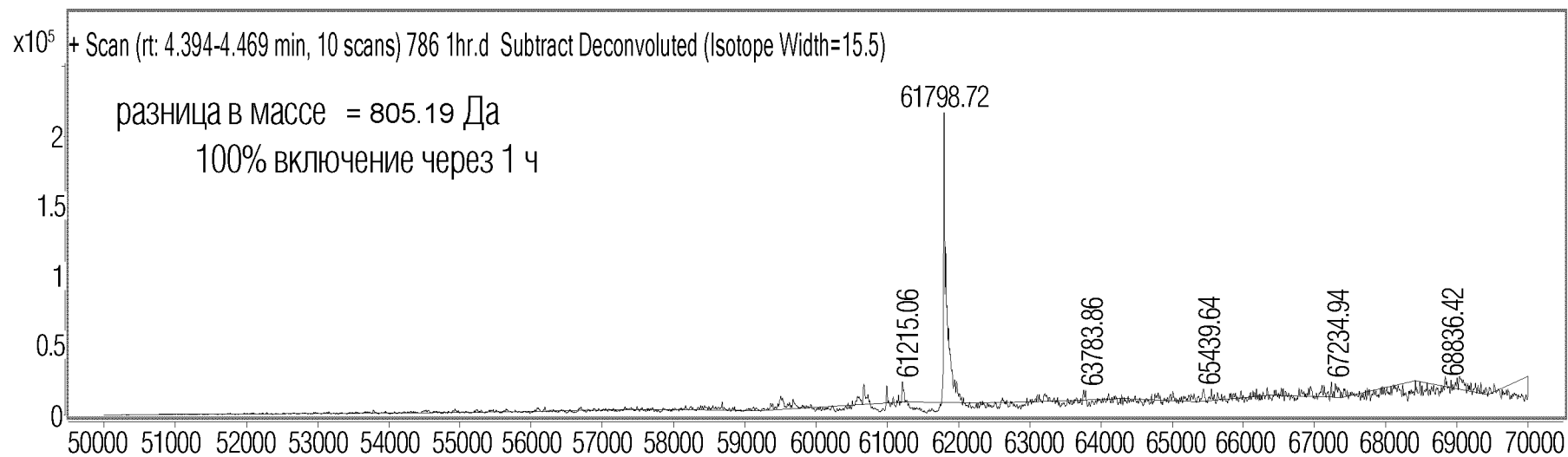
импульсы в зависимости от массы после деконволюции  
(атомные единицы массы)

ФИГ. 5



импульсы в зависимости от массы после деконволюции  
(атомные единицы массы)

ФИГ. 6



ИМПУЛЬСЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ПОСЛЕ ДЕКОНВОЛЮЦИИ  
(атомные единицы массы)

ФИГ. 7

