

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.17(22) Дата подачи заявки
2019.07.24

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИН-2-ОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/702,481; 62/815,208

(32) 2018.07.24; 2019.03.07

(33) US

(86) PCT/US2019/043274

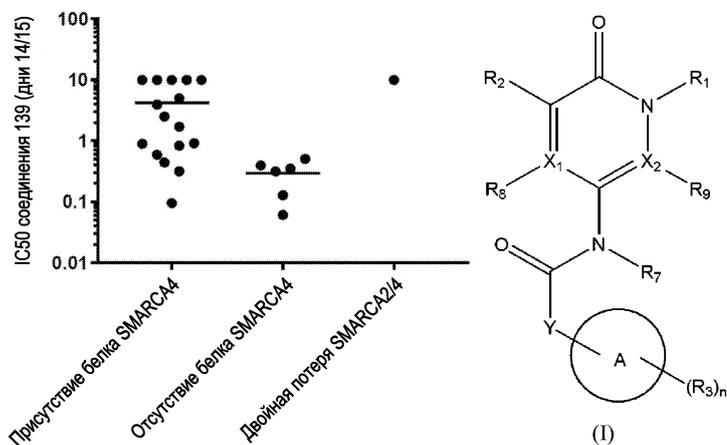
(87) WO 2020/023657 2020.01.30

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Морадей Оскар, Лампе Джон В.,
Харви Даррен Мартин, Кэмпбелл
Джон Эммерсон, Дункан Кеннет
Уилльям, Манчхоф Майкл Джон (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Это изобретение в общем относится к соединениям пиридин-2-она и способам их применения в лечении расстройства, такого как рак или SMARCA2-ассоциированное расстройство, например, в качестве антагонистов (например, ингибиторов) SMARCA2. В настоящем изобретении представлены способы воздействия, например стратегии, способы лечения, способы стратификации пациента, соединения, комбинации и композиции, которые применяют для лечения расстройств, например пролиферативных расстройств, таких как определенные виды рака. Некоторые аспекты настоящего изобретения представляют методы лечения, способы, стратегии, соединения, композиции и дозированные формы для лечения расстройства пролиферации клеток, например раков с пониженной активностью или потерей функции SMARCA4 антагонистом SMARCA2.



A1

202190343

202190343

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566649EA/23

СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИН-2-ОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] В заявке испрашивается преимущество приоритета к предварительной заявке на патент США № 62/702,481, поданной 24 июля 2018, и предварительной заявке на патент США № US 62/815,208, поданной 7 марта 2019, каждая из которых включена сюда в качестве ссылки полностью.

ССЫЛКА НА СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ ЭЛЕКТРОННО

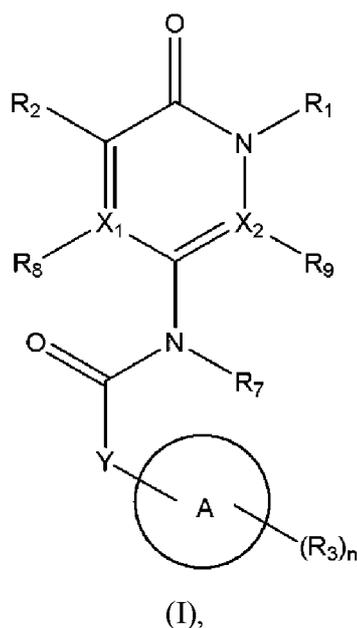
[002] В эту заявку включена в качестве ссылки машиночитаемая форма (CRF) списка последовательностей в текстовом формате ASCII, подаваемого вместе с настоящей заявкой, озаглавленного "13015-025-228_ST25.txt", созданного 22 июля 2019, и имеющего размер 14 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[003] Настоящее описание в общем относится к соединениям пиридин-2-она и способам применения их в лечении расстройства, такого как рак или SMARCA2-ассоциированное расстройство, в том числе в качестве антагонистов (например, ингибиторов) SMARCA2.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[004] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

X_1 и X_2 каждый независимо выбирают из $-\text{CH}$ и N ;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, $-\text{NH}$, $-\text{C}(\text{O})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O}$ -,
-, и $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H , галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H , галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_5$, $-\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарил и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

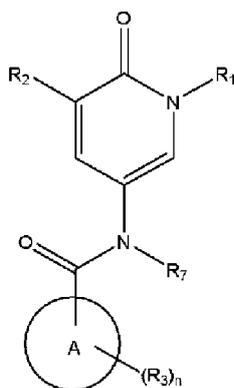
R_8 и R_9' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилкарбонила, алкилсульфонила, аминокарбонила, аминосульфонила, циклоалкила, арила, арилоксила, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[005] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IA):



(IA),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарила, гетероциклоалкила, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галоген, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -

OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилкарбонила, алкилсульфонила, аминокарбонила, аминосульфонила, циклоалкила, арила, арилоксила, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[006] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой гетероарила, гетероциклоалкила, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄', -NR₅R₅' и -OR₅';

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила,

аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонола, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкила, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R_{5'};

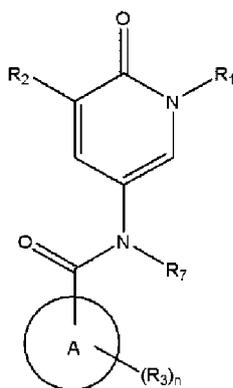
R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR_{4'};

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилкарбонила, алкилсульфонила, аминокарбонила, аминосульфонола, циклоалкила, арила, арилоксила, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[007] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IB):



(IB),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарила, гетероциклоалкила, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R_{5'}, -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R_{4'} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R_{5'};

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарил и $-(CH_2)_mR_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 гетероциклоалкил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным

[008] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой гетероарила, гетероциклоалкила, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6

алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкила, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5$;

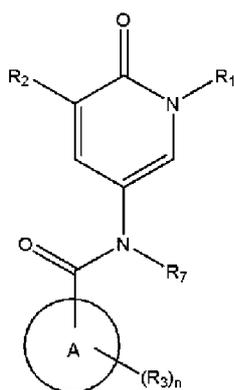
R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилкарбонила, алкилсульфонила, аминокарбонила, аминосульфонила, циклоалкила, арила, арилоксила, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным

[009] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IC):



(IC),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила,

гетероарил и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_5$ и $-\text{OR}_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарил и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарил и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[010] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

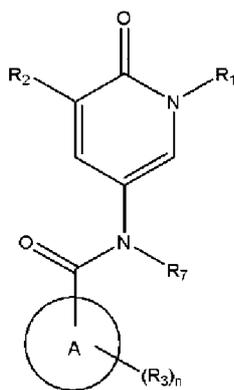
R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[011] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (ID):



(ID),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅;

каждый Q независимо выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероциклоалкила и C₂-C₆ алкинила;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅' ;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

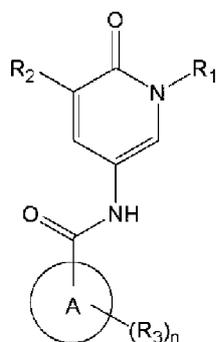
m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным;

при условии, что, по меньшей мере, один R_3 представляет собой QR_6 , где Q представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[012] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IE)



(IE),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $COOH$, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $COOH$, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[013] В некоторых вариантах осуществления, одно или более из описанных здесь соединений или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в лечении расстройства, такого как рак или SMARCA2-ассоциированное расстройство.

[014] В некоторых вариантах осуществления, одно или более из описанных здесь соединений являются антагонистами (например, ингибиторами) SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, одно или более из описанных здесь соединений ингибирует SMARCA2 со значением ферментного ингибирования IC_{50} примерно 50 мкМ или менее, 1 мкМ или менее, примерно 500 нМ или менее, примерно 200 нМ или менее, примерно 100 нМ или менее, примерно 50 нМ или менее или примерно 10 нМ или менее.

[015] В настоящем документе также представлены фармацевтические композиции, содержащие один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и одно или несколько соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или их фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь.

[016] В некоторых аспектах настоящего описания представлены способы, включающие модулирование (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке субъекта. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлены способы, включающие модулирование (например, ингибирование) SMARCA2 активности к клетке субъекта, демонстрирующей пониженную активность или функцию SMARCA4

(например, потерю функции SMARCA4).

[017] В некоторых аспектах настоящего описания представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту или в клетку субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[018] Некоторые аспекты описания относятся к антагонисту SMARCA2 (например, ингибитору SMARCA2, например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) для применения в лечении рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[019] Некоторые аспекты описания относятся к антагонисту SMARCA2 (например, ингибитору SMARCA2, например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[020] Некоторые аспекты описания относятся к применению антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) при производстве лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[021] Некоторые аспекты настоящего изобретения представляют способы

модулирования (например, ингибирования) активности SMARCA2, включающие контакт фермента SMARCA2 с антагонистом SMARCA2 (например, ингибиторам SMARCA2, например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой солью). В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, и способ включает контакт клетки с соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[022] Некоторые аспекты настоящего описания представляют антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемую соль) для применения в ингибировании активности SMARCA2, где антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемая соль) контактирует с ферментом SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[023] Некоторые аспекты описания относятся к антагонисту SMARCA2 (например, ингибитору SMARCA2, например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) для применения в качестве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство контактирует с ферментом SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[024] Некоторые аспекты описания относятся к применению антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) при производстве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство контактирует с ферментом SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[025] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли), где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[026] Некоторые аспекты настоящего описания представляют антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемую соль) для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[027] Некоторые аспекты настоящего описания представляют антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемую соль) для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[028] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[029] В некоторых вариантах осуществления, биомаркером является сниженная активность или функция SMARCA4. В определенных вариантах осуществления, биомаркером является потеря функции SMARCA4.

[030] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы идентификации субъекта, чувствительного к лечению антагонистом SMARCA2 (например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью), включающий определение пониженной активности или функции SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности функции SMARCA4 у

субъекта, и введение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту, где субъект имеет рак, и где улучшение признака или симптома рака означает чувствительность субъекта или раковой клетки субъекта к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли).

[031] В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровне является уровень активности SMARCA4 у субъекта, у которого нет рака.

[032] В некоторых вариантах осуществления, субъект является участником клинического исследования. В некоторых вариантах осуществления, критерием участия субъекта в клиническом исследовании является снижение активности или функции SMARCA4 или потеря функции SMARCA4 у указанного субъекта или клетки указанного субъекта.

[033] В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание включает способ, включающий ингибирование активности SMARCA2 в клетке, демонстрирующей потерю функции SMARCA4, включающий контакт клетки с антагонистом SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль).

[034] В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, клетка находится в субъекте, и способ включает введение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту.

[035] В некоторых аспектах, настоящее описание включает способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[036] В некоторых аспектах, настоящее описание включает способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2, например, активности SMARCA2 геликазы или активности SMARCA2 АТФазы, у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[037] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы, включающие модуляцию (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание представляет способы, включающие модуляцию (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке или у субъекта. Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы, включающие модуляцию активности SMARCA2 в клетке, демонстрирующей пониженную

активность или функцию SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления клетка находится *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* или *in situ*. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится в субъекте, и способ включает введение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится *ex vivo* или *in vitro*, и где клетку выделяют или получают у субъекта, который имеет опухоль. В некоторых вариантах осуществления, опухоль является злокачественной. В некоторых вариантах осуществления, опухоль является метастатической.

[038] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту или в клетку субъекта, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[039] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[040] Некоторые аспекты настоящего описания представляют антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль) для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[041] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[042] Некоторые аспекты настоящего описания представляют антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль) в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка

субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[043] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[044] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[045] В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень активности или функции SMARCA4 у субъекта, который не имеет рак. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) в клетку или субъекту на основе пониженной активности или функции SMARCA4 в клетке или у субъекта.

[046] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы идентификации субъекта, имеющего рак, как кандидата для лечения антагонистом SMARCA2 (например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью), включающий определение уровня активности или функции SMARCA4 в раковой клетке в субъекте, сравнение уровня активности функции SMARCA4, определенного в раковой клетке, с контрольным или ссылочным уровнем, где субъект идентифицирован как кандидат для лечения антагонистом SMARCA2 (например, ингибитором SMARCA2, например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (E) или его фармацевтически приемлемой солью), если уровень активности или функции SMARCA2 в раковой клетке понижен по сравнению с контрольным или ссылочным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, способ включает получение образца, содержащего раковую клетку, от субъекта.

[047] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы

идентификации раковой клетки как чувствительной к лечению антагонистом SMARCA2 (например, ингибитором SMARCA2, например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью), включающие определение уровня активности или функции SMARCA4 в раковой клетке, сравнение уровня активности или функции SMARCA4, определенного при раке с контрольным или ссылочным уровнем, где клетка идентифицирована как чувствительная к лечению антагонистом SMARCA2 (например, ингибитором SMARCA2, например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью), если уровень активности или функции SMARCA4 понижен по сравнению с контрольным или ссылочным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, контрольным или ссылочным уровнем активности или функции SMARCA4 является уровень SMARCA4, наблюдаемый или ожидаемый в здоровой клетке того же происхождения, что и раковая клетка.

[048] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся пониженной активностью SMARCA4. Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[049] В некоторых вариантах осуществления, способы описания включают контакт клетки с антагонистом SMARCA2 (например, ингибитором SMARCA2, например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью). В определенных вариантах осуществления, клетка находится *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* или *in situ*. В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, клетка находится в субъекте. В некоторых вариантах осуществления, способы описания включают введение антагониста SMARCA2 (например, ингибитора SMARCA2, например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту.

[050] В некоторых вариантах осуществления, антагонистом SMARCA2 является ингибитор SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, антагонистом SMARCA2 является соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления, антагонистом SMARCA2 является соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d. В некоторых вариантах осуществления, ингибитором SMARCA2 является соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления, ингибитором SMARCA2 является соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d.

[051] В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль) ингибирует активность SMARCA2 геликазы на, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 98% или по меньшей мере, 99% или отменяет активность SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2, например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 98% или по меньшей мере, 99% или отменяет активность SMARCA2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[052] Квалифицированный специалист поймет, что чертежи в первую очередь предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема описанного здесь объекта изобретения. Чертежи не обязательно даны в масштабе; в некоторых случаях различные аспекты раскрытого здесь предмета изобретения могут быть показаны в преувеличении или увеличении на чертежах, чтобы облегчить понимание различных признаков. На чертежах одинаковые ссылочные символы обычно относятся к аналогичным характеристикам (*например*, функционально подобным и/или структурно подобным элементам).

[053] На **Фигуре 1** показано ингибирование SMARCA2 (IC_{50}) соединением 139 в колониях клеток рака легких из таблицы 5. На фигуре показано, что колонии клеток, отличающихся потерей или отсутствием SMARCA4, были более чувствительны к ингибированию SMARCA2 соединением 139, чем колонии клеток, в которых белок SMARCA4 присутствовал.

[054] На **Фигуре 2** показаны результаты изменения массы тела мышей (RCBW%) в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ.

[055] На **Фигуре 3** показано изменение объема опухоли у мышей (%) в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ.

[056] На **Фигуре 4** показана масса опухолей (г) в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ.

[057] На **Фигуре 5** показана ФК в плазме на 21 день (нг/мл) в исследовании

эффективности соединения 82с в модели A549 subQ. Ось (x) представляет носитель п.о. ДРСx21; каждый набор из 4 столбиков для каждого временного периода (до или после дозирования), слева-направо, представляет: (1) соединение 82с 5 мг/кг, п.о., ДРСx21; (2) соединение 82с 12,5 мг/кг, п.о., ДРСx10, ОРСx11; (3) соединения 82с 25 мг/кг, п.о., ДРСx7, ОРСx14; (4) соединение 82с 50 мг/кг, п.о., ОРСx10, 3 дня перерыв, 30 мг/кг, п.о., ОРСx8.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[058] В настоящем описании представлены соединения, способы, стратегии, композиции, комбинации и дозированные формы для лечения расстройств пролиферации клеток, например, рака, связанных со снижением активности или функции SMARCA4 (например, потерей функции SMARCA4).

[059] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы, включающие модулирование (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке субъекта. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлены способы, включающие модулирование (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке субъекта.

[060] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту или в клетку субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[061] Хотя многие из вариантов осуществления в настоящем документе описывают соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), следует понимать, что такие ссылки также включают любые фармацевтически приемлемые соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), однако такая формулировка не включен для краткости.

[062] Некоторые аспекты описания относятся к соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в лечении рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[063] Некоторые аспекты описания относятся к соединению формулы (I), (IA), (IB),

(IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[064] Некоторые аспекты описания относятся к применению соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для производства лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[065] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы модулирования (например, ингибирования) активности SMARCA2, включающие контакт фермента SMARCA2 с соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d). В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, и способ включает контакт клетки с соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[066] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в ингибировании активности SMARCA2, где соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) контактирует с ферментом SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например,

соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[067] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в качестве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство контактирует с ферментом SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, фермент SMARCA2 находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[068] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) в производстве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство должно контактировать с SMARCA2 ферментом. В некоторых вариантах осуществления, SMARCA2 фермент находится внутри клетки, например, раковой клетки, где клетка содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[069] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[070] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[071] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например,

соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[072] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2 (например, соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[073] В некоторых вариантах осуществления, биомаркером является пониженная активность или функция SMARCA4. В определенных вариантах осуществления, биомаркером является потеря функции SMARCA4.

[074] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы идентификации субъекта, чувствительного к лечению антагонистом SMARCA2 (например, соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью, например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), включающие определение пониженной активности или функции SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4 у субъекта и введение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) субъекту, где субъект имеет рак, и где улучшение признака или симптома рака означает чувствительность субъекта или раковой клетки субъекта к соединению формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединению из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[075] В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень активности SMARCA4 у субъекта, которые не имеет рак.

[076] В некоторых вариантах осуществления, субъект является участником клинического испытания. В некоторых вариантах осуществления, критерием участия субъекта в клиническом испытании является пониженная активность или функция SMARCA4 или потеря функции SMARCA4 у указанного субъекта или в клетке указанного субъекта.

[077] В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание включает способ, включающий ингибирование активности SMARCA2 в клетке, демонстрирующей потерю

функции SMARCA4, включающий контакт клетки с соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d).

[078] В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, клетка находится в субъекте, и способ включает введение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) субъекту.

[079] В некоторых аспектах, настоящее описание включает способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[080] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль является ингибитором SMARCA2.

[081] В некоторых аспектах, настоящее описание включает способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2, например, активности SMARCA2 геликазы или активности SMARCA2 АТФазы, у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[082] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы, включающие модулирование (например, ингибирование) активности SMARCA2 в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание представляет способы, включающие модулирование активности SMARCA2 в клетке, демонстрирующей пониженную активность или функцию SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* или *in situ*. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится в субъекте, и способ включает введение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) субъекту. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится *ex vivo* или *in vitro*, и где клетку выделяют или получают у субъекта, который имеет опухоль. В некоторых вариантах осуществления, опухоль является злокачественной. В некоторых вариантах осуществления, опухоль является метастатической.

[083] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) субъекту или в клетку субъекта, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или

функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[084] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[085] Некоторые аспекты настоящего описания представляют соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[086] Некоторые аспекты настоящего описания представляют применение антагониста SMARCA2 в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[087] В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень активности или функции SMARCA4 у субъекта, который не имеет рак. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение антагониста SMARCA2 в клетку или субъекту на основе пониженной активности или функции SMARCA4 в клетке или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[088] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы идентификации субъекта, имеющего рак, как кандидата для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), включающие определение уровня активности или функции SMARCA4 в раковой клетке у субъекта, сравнение с уровнем активности или функции SMARCA4, определенным в раковой клетке с контрольным или ссылочным

уровнем, где субъект идентифицирован как кандидат для лечения соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), если уровень активности или функции SMARCA4 в раковой клетке понижен по сравнению с контрольным или ссылочным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, способ включает получение образца, содержащего раковую клетку, у субъекта.

[089] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы идентификации раковой клетки как чувствительной к лечению соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), включающие определение уровня активности или функции SMARCA4 в раковой клетке, сравнение уровня активности или функции SMARCA4, определенного при раке, с контрольным или ссылочным уровнем, где клетку идентифицируют как чувствительную к лечению соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d), если уровень активности или функции SMARCA4 снижен по сравнению с контрольным или ссылочным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, контрольным или ссылочным уровнем SMARCA4 активности или функции является уровень SMARCA4, наблюдаемый или ожидаемый в здоровой клетке того же происхождения, что и раковая клетка.

[090] Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, отличающийся пониженной активностью SMARCA4. Некоторые аспекты настоящего описания представляют способы лечения рака, включающие ингибирование активности SMARCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[091] В некоторых вариантах осуществления, способы описания включают контакт клетки с соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой солью (например, соединением из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d). В определенных вариантах осуществления, клетка находится *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* или *in situ*. В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, клетка находится в субъекте. В некоторых вариантах осуществления, способы описания включают введение антагониста SMARCA2 субъекту.

[092] В некоторых вариантах осуществления, клетка находится *ex vivo* или *in vitro*. В дополнительных вариантах осуществления, клетку выделяют или получают от пациента, который имеет опухоль.

[093] В некоторых вариантах осуществления, опухоль является злокачественной. В некоторых вариантах осуществления, опухоль является метастатической.

[094] В некоторых вариантах осуществления описания, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) направлено на домен SMARCA2 АТФазы. В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, ингибитор SMARCA2 ингибирует активность SMARCA2 АТФазы.

[095] В некоторых вариантах осуществления описания, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) не направлено на активность бромодомена SMARCA2.

[096] В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) является ингибитором SMARCA2.

[097] В определенных вариантах осуществления раскрытых здесь способов, активностью SMARCA2 является активность АТФазы.

[098] В определенных вариантах осуществления способов, применений или лекарственных средств, описанных в настоящем документе, активностью SMARCA2 не является активность бромодомена.

[099] В определенных вариантах осуществления описания, ингибитор SMARCA2 ингибирует активность АТФазы SMARCA2.

[0100] В некоторых вариантах осуществления описания, пониженная активность SMARCA4 вызвана генетической мутацией.

[0101] В некоторых вариантах осуществления описания, пониженная активность SMARCA4 вызвана эпигенетическим изменением.

[0102] В некоторых вариантах осуществления описания, пониженная активность SMARCA4 вызвана снижением транскрипции гена SMARCA4, трансляцией транскрипта гена SMARCA4 или их комбинацией.

[0103] В некоторых вариантах осуществления описания, пониженная активность SMARCA4 вызвана эпигенетическим процессом, например, подавлением экспрессии гена SMARCA4, пост-транскрипционной или пост-трансляционной модуляцией периода полужизни продукта гена SMARCA4, например, ингибированием трансляции транскрипта SMARCA4 в белок SMARCA4 или повышенным оборотом белка SMARCA4.

[0104] В некоторых вариантах осуществления описания, пониженная активность

SMARCA4 вызвана снижением транскрипции гена SMARCA4, трансляции транскрипта гена SMARCA4 или их комбинацией.

[0105] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) ингибирует активность SMARCA2 геликазы на, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 98% или по меньшей мере, 99% или прекращает активность SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемая соль (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 98% или по меньшей мере, 99% или прекращает активность SMARCA2.

SMARCA2/SMARCA4

[0106] Некоторые аспекты этого описания основаны на признании того, что SMARCA2 является синтетической леталью-мишенью при раке с мутацией SMARCA4 или раке, связанном со снижением или потерей активности или функции SMARCA4. Некоторые аспекты этого описания, таким образом, предоставляют способы или лекарственные средства для уменьшения или прекращения выживаемости и/или пролиферации раковых клеток, которые демонстрируют потерю функции SMARCA4, путем ингибирования SMARCA2 в таких клетках.

[0107] SMARCA2 и SMARCA4 являются SWI/SNF родственными, ассоциированными с матрицей, актин-зависимыми регуляторами хроматина и взаимоисключающими паралогами в комплексе SWI/SNF. Комплексы SWI/SNF регулируют многие клеточные процессы через прямое модулирование нуклеосомной структуры. Каталитические подъединицы SMARCA2 и SMARCA4 имеют АТФ-зависимую активность геликазы, которая перемещает нуклеосомы.

[0108] Члены комплекса SWI/SNF являются мутированными в примерно 20% раков человека (Kardoch et al. *Nat. Genet.*, 2013, 45(6), 592-601, включено сюда в качестве ссылки полностью). Например, SMARCA4 мутации встречаются при различных типах рака с разным размером популяции и клиническими потребностями.

[0109] В таблице 1 ниже приведены сводные данные частоты мутаций SMARCA4 при определенных типах рака.

Таблица 1: Мутации SMARCA4 при определенных раках

Тип рака	Мутации SMARCA4 (%)	Случаи в США/год	Выживание в течение 5 лет (%)	Расчетные SMARCA4-мутантные пациенты/год
Яичники - SCCOHT	>95%	<300	33%	<300
Мочевой пузырь	8%	75000	77%	6000
Желудок	6%	22000	28%	1320
Легкие	4-5% (NSCLC)	220000	17%	~10000
Глиома/GBM	2-5%	20000	Вариабельное	~360
Голова и шея	4%	36000	56%	1440
Почки	3-4% (светлоклеточный, папиллярный)	64000	72%	~2000
Матка/шейка матки	3-4%	12000	68%	~400
Поджелудочная железа	3%	46000	7%	1380

[0110] Однако, экспрессия SMARCA4 также может регулироваться пост-транскрипционными и пост-трансляционными механизмами. Таким образом, анализ только частоты мутаций может недооценивать потерю белка, и наблюдение только за мутациями SMARCA4 может недооценивать снижение или потерю активности или функции SMARCA4 у пациента. Снижение или потеря активности или функции SMARCA4 может

появиться у пациентов, у которых нет мутации SMARCA4. Этих пациентов можно идентифицировать с помощью таких способов, как анализ мРНК или белка. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания, способы, включающие обнаружение потери активности или функции SMARCA4 в клетке или ткани, включают анализ уровней экспрессии белка SMARCA4 с помощью подходящего способа, такого как, например, анализы на основе антител, позволяющие количественно определять экспрессию белка в клетке или ткани (например, вестерн-блоттинг, иммуногистохимия, ELISA и т.д.).

[0111] Типовые последовательности для SMARCA2 и SMARCA4 представлены в настоящем документе.

[0112] Типовые последовательности для SMARCA2:

[0113] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 2 (SMARCA2), вариант транскрипта 3 (Номер доступа в GenBank NM_001289396.1)

[0114] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 2 (SMARCA2), вариант транскрипта 2 (Номер доступа в GenBank NM_139045.3)

[0115] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 2 (SMARCA2), вариант транскрипта 4 (Номер доступа в GenBank NM_001289397.1)

[0116] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 2 (SMARCA2), вариант транскрипта 5 (Номер доступа в GenBank NM_001289398.1)

[0117] Белковая последовательность вероятного для человека глобального активатора транскрипции SNF2L2 изоформа а (Номер доступа в GenBank NP_001276325.1)

[0118] Белковая последовательность вероятного для человека глобального активатора транскрипции SNF2L2 изоформа b (Номер доступа в GenBank NP_620614.2)

[0119] Белковая последовательность вероятного для человека глобального активатора транскрипции SNF2L2 изоформа с (Номер доступа в GenBank NP_001276326.1)

[0120] Белковая последовательность вероятного для человека глобального активатора транскрипции SNF2L2 изоформа d (Номер доступа в GenBank NP_001276327.1)

[0121] Типовые последовательности для SMARCA4:

[0122] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 1 (Номер доступа в GenBank NM_001128849.1)

[0123] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного,

ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 2 (Номер доступа в GenBank NM_001128844.1)

[0124] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 4 (Номер доступа в GenBank NM_001128845.1)

[0125] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 5 (Номер доступа в GenBank NM_001128846.1)

[0126] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 6 (Номер доступа в GenBank NM_001128847.1)

[0127] мРНК последовательность человеческого SWI/SNF родственного, ассоциированного с матрицей, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейство а, член 4 (SMARCA4), вариант транскрипта 7 (Номер доступа в GenBank NM_001128848.1)

[0128] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа А (Номер доступа в GenBank NP_001122321.1)

[0129] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа В (Номер доступа в GenBank NP_001122316.1)

[0130] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа С (Номер доступа в GenBank NP_001122317.1)

[0131] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа D (Номер доступа в GenBank NP_001122318.1)

[0132] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа Е (Номер доступа в GenBank NP_001122319.1)

[0133] Белковая последовательность человеческого активатора транскрипции BRG1 изоформа F (Номер доступа в GenBank NP_001122320.1)

SMARCA2 Антагонисты

[0134] В некоторых вариантах осуществления, пониженная экспрессия или функция или потеря функции SMARCA4 придает чувствительность указанной клетки к ингибированию SMARCA2.

[0135] В определенных аспектах описания, ингибитор или антагонист направлен на домен геликазы SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор или антагонист направлен на АТФ домен SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор или антагонист не направлен на бромодомен SMARCA2. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор или антагонист направлен на бромодомен SMARCA2.

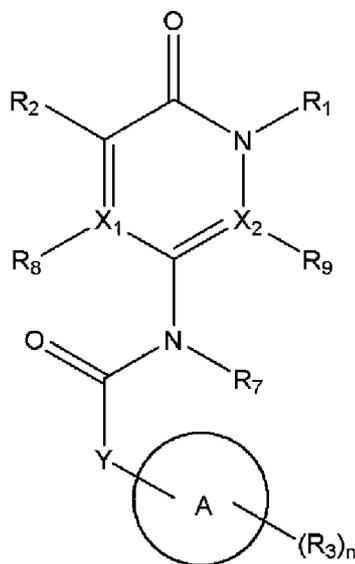
активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 30%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 40%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 50%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 60%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 70%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 80%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 90%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 95%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы на, по меньшей мере, 98%. В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 (например, ингибитор SMARCA2) ингибирует активность SMARCA2 АТФазы и прекращает активность SMARCA2

[0138] В определенных аспектах описания, антагонист SMARCA2 или ингибитор ингибирует активность SMARCA2. Ингибирование активности SMARCA2 может быть определено с применением любого подходящего способа. Ингибирование может быть измерено, например, либо как скорость активности SMARCA2, либо как продукт активности SMARCA2.

[0139] Ингибирование является измеримым ингибированием по сравнению с подходящим контролем. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование составляет, по меньшей мере, 10 процентов ингибирования по сравнению с подходящим контролем. То есть, скорость ферментной активности или количество продукта с ингибитором меньше или равно 90 процентам соответствующей скорости или количества без ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование составляет, по меньшей мере, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90 или 95 процентов ингибирования по сравнению с подходящим контролем. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование составляет, по меньшей мере, 99 процентов ингибирования по сравнению с

подходящим контролем. То есть, скорость ферментной активности или количество продукта с ингибитором меньше или равно 1 проценту соответствующей скорости или количества без ингибитора.

[0140] В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 является соединением формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

X₁ и X₂ каждый независимо выбирают из -CH и N;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, -NH-, -C(O), C₁-C₆ алкила, -C(CH₃)₂-O- и -CH₂-NH-CH₂-;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅', -S(O)₀₋₂R₅, -OR₅, -C(O)NH₂, -NO₂;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, нитро, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1-C_3 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 гетероциклоалкила или C_2-C_6 алкинила;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

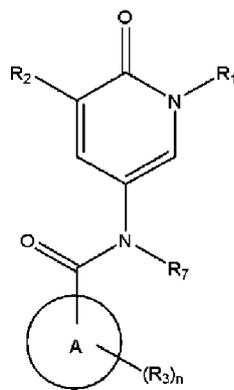
R_8 и R_9' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена и C_1-C_3 алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0141] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IA) (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d):



(IA),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$, $-S(O)_{0-2}R_5$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0142] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

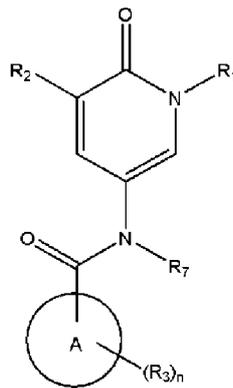
R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0143] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IV):



(IB),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀

арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным

[0144] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксид, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксид, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксид, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

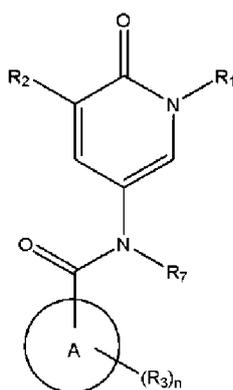
R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0145] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (IC):



(IC),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R_{5'};

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0146] В некоторых вариантах осуществления, для соединения формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли,

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R_{5'} и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R_{5'};

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила,

гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

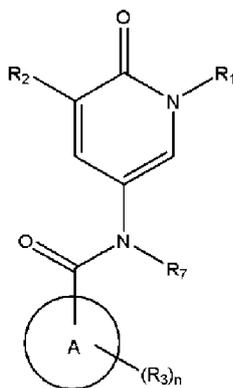
R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0147] В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (ID) (например, соединение из таблицы 2, 2a, 2b, 2c или 2d):



(ID),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 -

C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$, $-S(O)_{0-2}R_5$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, нитро, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$;

каждый Q независимо выбирают из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 гетероциклоалкила и C_2-C_6 алкинила;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $COOH$, циано, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

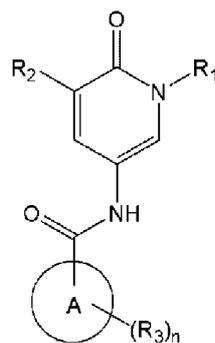
m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

при условии, что, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 , где Q представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[0148] В некоторых вариантах осуществления, антагонист SMARCA2 является соединением формулы (IE):



(IE),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкини́ла, галогена, гидроксила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилата, алкилкарбони́ла, арилкарбони́ла, алкоксикарбони́ла, аминокарбони́ла, алкиламинокарбони́ла, диалкиламинокарбони́ла, алкилтиокарбони́ла, алкокси́ла, фосфата, фосфонато, фосфинато, амино, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино, ациламино, алкилкарбони́ламино, арилкарбони́ламино, карбамоила и уреидо, амидино, имино, сульфгидрила, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилата, сульфатов, алкилсульфинила, сульфонато, аминосулфо́ни́ла, алкилсульфо́ни́ла, сульфо́намидо, нитро, трифторметила, циано, азидо, циклоалкила, гетероциклила, алкилари́ла, ароматического и гетероароматического заместителя.

[0150] В некоторых вариантах осуществления, каждый алкил, алкоксил, алкенил, алкинил, алкилкарбонил или алкилсульфонил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, алкокси́ла, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероари́ла.

[0151] В некоторых вариантах осуществления, каждый циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси́ла, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероари́ла. В некоторых вариантах осуществления, каждый циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила и алкокси́ла.

[0152] В некоторых вариантах осуществления, каждый аминокарбонил или аминосульфони́л является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси́ла, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероари́ла.

[0153] В некоторых вариантах осуществления, каждый циклоалкил независимо является C_3 - C_{14} циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, каждый циклоалкил независимо является C_3 - C_8 циклоалкилом.

[0154] В некоторых вариантах осуществления, каждый арил независимо является C_6 - C_{10} арилом.

[0155] В некоторых вариантах осуществления, каждый гетероарил независимо является 5-6 членным гетероарилом.

[0156] В некоторых вариантах осуществления, каждый гетероциклоалкил независимо является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом.

[0157] В некоторых вариантах осуществления, А является 6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления, А является 7-12-членным гетероарилом.

[0158] В некоторых вариантах осуществления, А является 3-8-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, А является 7-12-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, А является 10-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, А является моноциклическим гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, А является бициклическим гетероциклоалкилом.

[0159] В некоторых вариантах осуществления, А является C_3 - C_{14} циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, А является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, А является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, А является C_4 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, А является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, А является C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, А является циклопропилем.

[0160] В некоторых вариантах осуществления, А выбирают из тиазолила, изотиазолила, тиазол-2-онила, тиофенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и 1,2,3-триазолила.

[0161] В некоторых вариантах осуществления, А выбирают из группы, состоящей из тиазолила, тиофенила, пирролила и пиразолила. В некоторых вариантах осуществления, А выбирают из тиазолила и тиофенила.

[0162] В некоторых вариантах осуществления, А является тиазолилом.

[0163] В некоторых вариантах осуществления, А является изотиазолилом.

- [0164] В некоторых вариантах осуществления, А является тиазол-2-онилом.
- [0165] В некоторых вариантах осуществления, А является тиофенилом.
- [0166] В некоторых вариантах осуществления, А является пирролилом.
- [0167] В некоторых вариантах осуществления, А является пиразолилом.
- [0168] В некоторых вариантах осуществления, А является пиридином.
- [0169] В некоторых вариантах осуществления, А является пирролидинилом.
- [0170] В некоторых вариантах осуществления, А является имидазолилом.
- [0171] В некоторых вариантах осуществления, А является 1,2,3-тиадиазолилом.
- [0172] В некоторых вариантах осуществления, А является 1,2,4-тиадиазолилом.
- [0173] В некоторых вариантах осуществления, А является бензотиофенилом.
- [0174] В некоторых вариантах осуществления, А является фуранилом.
- [0175] В некоторых вариантах осуществления, А является тетрагидрофуранилом.
- [0176] В некоторых вариантах осуществления, А является оксазолилом.
- [0177] В некоторых вариантах осуществления, А является изоксазолилом.
- [0178] В некоторых вариантах осуществления, А является 1,2,4-триазолилом.
- [0179] В некоторых вариантах осуществления, А является 1,2,3-триазолилом.
- [0180] В некоторых вариантах осуществления, А является N-замещенным пирролилом.



- [0183] В некоторых вариантах осуществления, Y является связью.
- [0184] В некоторых вариантах осуществления, Y является -NH.
- [0185] В некоторых вариантах осуществления, Y является -C(O).
- [0186] В некоторых вариантах осуществления, Y является C₁-C₆ алкилом.
- [0187] В некоторых вариантах осуществления, Y является -CH₃.
- [0188] В некоторых вариантах осуществления, Y является CH₂CH₃.
- [0189] В некоторых вариантах осуществления, Y является -C(CH₃)₂-O-.
- [0190] В некоторых вариантах осуществления, Y является -CH₂-NH-CH₂.
- [0191] В некоторых вариантах осуществления, X₁ является -CH.
- [0192] В некоторых вариантах осуществления, X₁ является N.

[0193] В некоторых вариантах осуществления, X_2 является $-\text{CH}$.

[0194] В некоторых вариантах осуществления, X_2 является $-\text{N}$.

[0195] В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила.

[0197] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является H .

[0198] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом.

[0199] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является фторметилом, фторэтилом, фторпропилом, дифторметилом, дифторэтилом, дифторпропилом, трифторметилом, трифторэтилом, трифторпропилом, хлорметилом, хлорэтилом, хлорпропилом, дихлорметилом, дихлорэтилом, дихлорпропилом, трихлорметилом, трихлорэтилом, трихлорпропилом, бромметилом, бромэтилом, бромпропилом, дибромметилом, дибромэтилом, дибромпропилом, трибромметилом, трибромэтилом, трибромпропилом, йодметилом, йодэтилом, йодпропилом, дийодметилом, дийодэтилом, дийодпропилом, трийодметилом, трийодэтилом или трийодпропилом.

[0200] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является метилом, этилом, галометилом или галоэтилом.

[0201] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбирают из группы, состоящей из фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила и трифторэтила.

[0202] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является 1,1-дифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 2,1-дифторэтилом, 2,2-дифторэтилом, 1,1,2-трифторэтилом, 1,2,2-трифторэтилом, 2,2,1-трифторэтилом или 2,2,2-трифторэтилом.

[0203] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является дифторметилом.

[0204] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является дифторэтилом.

[0205] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является 2,2-дифторэтилом.

[0206] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_1 является циклопропилом.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является C_6 - C_{10} арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_1 является фенилом.

[0208] В некоторых вариантах осуществления, R_1 является $-(CH_2)_mR_4$. В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0209] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является гидроксилом.

[0210] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом, этоксилом или пропилоксилем. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом.

[0211] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является метиламино, этиламино или пропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино.

[0212] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино.

[0213] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является C_6 - C_{10} арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является фенилом.

[0214] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является циклопропилом.

[0215] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является 5-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является пиразолилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является имидазолилом.

[0216] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 5-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является

пирролидинилом.

[0217] В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 1. В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 2. В некоторых вариантах осуществления, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 3, 4, 5 или 6.

[0218] В некоторых вариантах осуществления, R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$.

[0219] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является H.

[0220] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является циано.

[0221] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является галогеном. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_2 является фтором, хлором или бромом. В некоторых вариантах осуществления, R_2 является фтором.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является C_1 - C_6 алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_2 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *i*-пропилом, *n*-бутилом, *i*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом. В некоторых вариантах осуществления, R_2 является метилом, этилом или пропилом (например, *n*-пропилом или *i*-пропилом).

[0223] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является $-(CH_2)_mR_4$.

[0224] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является C_1 - C_6 арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является фенилом. В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-(CH_2)_mR_4$, R_4 является 5-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является 1-метилпиразолилом.

[0225] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является $-NR_5R_5'$.

[0226] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5' является метилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_2 является метиламино.

[0227] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-NR_5R_5'$, R_5 и R_5' оба являются C_1 - C_6 алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является метилом и R_5' является метилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_2 является диметиламино.

[0228] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является $-(CH_2)_mR_4$. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_1 - C_6 алкоксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом. В некоторых

вариантах осуществления, R_4' является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является диметиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является 6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является пиридилилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является 6-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является морфолинилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является 5-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является 1-метилпиразолилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является имидазолилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является 5-членным гетероциклилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является пирролидинилом.

[0229] В некоторых вариантах осуществления, R_2 является $-OR_5$. В некоторых вариантах осуществления, R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$.

[0230] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$, R_4' выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0231] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$, R_4' является C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является метоксилом, этоксилом или пропилноксилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является метоксилом.

[0232] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$, R_4' является моно- C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является метиламино, этиламино или пропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4' является метиламино.

[0233] В некоторых вариантах осуществления R_2 является $-C(O)NH_2$.

[0234] В некоторых вариантах осуществления R_2 является $-NO_2$.

[0235] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$, R_4' является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4' является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4' является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления R_4' является диметиламино.

[0236] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$, R_4' является 6-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4' является 1-метилпиперазином или морфолинилом.

[0237] В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5'$ или $-NR_5R_5'$ и

R_5 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 1. В некоторых вариантах осуществления, где R_2 является $-OR_5$ или $-NR_5R_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4$, m равно 2.

[0238] В некоторых вариантах осуществления, m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, m равно 2, 3, 4, 5 или 6.

[0239] В некоторых вариантах осуществления, m равно 1. В некоторых вариантах осуществления, m равно 2. В некоторых вариантах осуществления, m равно 3. В некоторых вариантах осуществления, m равно 4. В некоторых вариантах осуществления, m равно 5. В некоторых вариантах осуществления, m равно 6.

[0240] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является галогеном, $COOH$ или циано.

[0241] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом.

[0242] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является гидроксилем.

[0243] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_1-C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилем, этоксилем или пропилоксилем. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилем. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является этоксилем.

[0244] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_3-C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6 циклоалкилом. Например, R_4 является циклопропилом.

[0245] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6-C_{10} арилом или C_6-C_{10} арилоксилем. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6-C_{10} арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является фенилом.

[0246] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 5-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является пирролидинилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 6-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является морфолинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метилпиперазинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является пирролидинилом.

[0247] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 5-членным

гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является 1-метилпиразолилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является 6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является пиридинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является пиразолилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является имидазолилом.

[0248] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино, этиламино или пропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино.

[0249] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино.

[0250] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является галогеном, $COOH$ или циано.

[0251] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом.

[0252] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является гидроксиллом.

[0253] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_1 - C_6 алкоксиллом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксиллом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является этоксиллом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксиллом, этоксиллом или пропилоксиллом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксиллом.

[0254] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6 циклоалкилом.

[0255] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6 - C_{10} арилом или C_6 - C_{10} арилоксиллом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_6 - C_{10} арилом.

[0256] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино, этиламино или пропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино

[0257] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является

метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R₄' является диметиламино.

[0258] В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 5-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является пирролидинилом. В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 6-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является морфолинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является метилпиперазинилом.

[0259] В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 5-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является 1-метилпиразолилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является имидазолилом. В некоторых вариантах осуществления, R₄' является 6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄' является пиридилином.

[0260] В некоторых вариантах осуществления, R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 7-12-членного гетероциклоалкила, моно-C₁-C₆ алкиламино и -диC₁-C₆ алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из метоксила, циклопропила, фенила, морфолино, метилпиперазинила, метиламино и -диметиламино.

[0261] В некоторых вариантах осуществления, R₅ является H.

[0262] В некоторых вариантах осуществления, R₅ является циано.

[0263] В некоторых вариантах осуществления, R₅ является C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₅ является метилом, этилом, *n*-пропилом, *i*-пропилом, *n*-бутилом, *i*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилем. В некоторых вариантах осуществления, R₅ является метилом. В некоторых вариантах осуществления, R₅ является *i*-пропилом.

[0264] В некоторых вариантах осуществления, R₅ является C₁-C₆ алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₅ является метоксилом, этоксилом или пропилоксилом.

[0265] В некоторых вариантах осуществления, R₅ является C₁-C₆ алкилкарбонилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R₅ является метаноилом, этаноилом или пропаноилом. В некоторых вариантах осуществления, R₅ является этаноилом.

[0266] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, R_5 является C_3 циклоалкилом. Например, R_5 является C_5 циклоалкилом. Например, R_5 является C_6 циклоалкилом. Например, R_5 является циклопентилом.

[0267] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_6 - C_{10} арилом или C_6 - C_{10} арилоксилом. Например, R_5 является фенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является фенилокси.

[0268] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом.

[0269] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является 5-6-членным гетероарилом.

[0270] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является $-(CH_2)_mR_4$.

[0271] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является H.

[0272] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилем. В некоторых вариантах осуществления, R_5 является метилом.

[0273] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_6 циклоалкилом. Например, R_5 является циклопентилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5 является *n*-пропилом.

[0274] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_6 - C_{10} арилом.

[0275] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилкарбонилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является метаноилом, этаноилом или пропаноилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5 является этаноилом.

[0276] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом.

[0277] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является 5-6-членным гетероарилом.

[0278] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является $-(CH_2)_mR_4$.

[0279] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является H и R_5 является C_1 - C_6 алкилом. Например, R_5 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилем.

[0280] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является H и R_5 является -

$(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$.

[0281] В некоторых вариантах осуществления, R_5 является Н и R_5 является $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$.

[0282] В некоторых вариантах осуществления, где R_5 является $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, R_4 выбирают из гидроксила, C_1 - C_6 алкоксила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 7-12-членного гетероциклоалкила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0283] В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$ является метоксилом, этоксилом или пропилоксилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метиламино, этиламино или пропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино. В некоторых вариантах осуществления, m равно 1 или 2.

[0284] В некоторых вариантах осуществления, где R_5 является $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, R_4 выбирают из гидроксила, C_1 - C_6 алкоксила, 3-8-членного гетероциклоалкил или 7-12-членного гетероциклоалкила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом, этоксилом или пропилоксилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является метоксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является метиламино, этиламино или пропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_4 является диметиламино. В некоторых вариантах осуществления, m равно 1 или 2.

[0285] В некоторых вариантах осуществления, где R_5 является $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, R_4 является C_1 - C_6 арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является фенилом.

[0286] В некоторых вариантах осуществления, где R_5 является $(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, R_4 является C_1 - C_6 арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления R_4 является фенилом.

[0287] В некоторых вариантах осуществления, каждый R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6

алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 7-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, -ди-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, C₁-C₆ алкилкарбониламино, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅.

[0288] В некоторых вариантах осуществления, каждый R₃ выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, моно-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, -ди-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅.

[0289] В некоторых вариантах осуществления, каждый R₃ выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероарила, гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, -ди-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, -QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅.

[0290] В некоторых вариантах осуществления, каждый R₃ выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, -ди-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, -QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅.

[0291] В некоторых вариантах осуществления, R₃ является галогеном. Например, в некоторых вариантах осуществления R₃ является хлором, фтором или бромом. В некоторых вариантах осуществления R₃ является хлором или фтором.

[0292] В некоторых вариантах осуществления, R₃ является гидроксилом или COOH.

[0293] В некоторых вариантах осуществления, R₃ является циано.

[0294] В некоторых вариантах осуществления, R₃ является нитро.

[0295] В некоторых вариантах осуществления, R₃ является оксо.

[0296] В некоторых вариантах осуществления, один R₃ является галогеном и другой R₃ является циано.

[0297] В некоторых вариантах осуществления, один R₃ является фтором и другой R₃ является циано.

[0298] В некоторых вариантах осуществления, один R₃ является трифторметилом и другой R₃ является циано.

[0299] В некоторых вариантах осуществления, один R₃ является C₁-C₆ галогеналкилом и другой R₃ является циано.

[0300] В некоторых вариантах осуществления, один R_3 является C_1-C_6 трифторалкилом и другой R_3 является циано.

[0301] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_1-C_6 алкилом. Например, R_3 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом.

[0302] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_3 алкенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_3 алкинилом.

[0303] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_1-C_6 галогеналкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является фторметилом, фторэтилом, фторпропилом, дифторметилом, дифторэтилом, дифторпропилом, трифторметилом, трифторэтилом, трифторпропилом, хлорметилом, хлорэтилом, хлорпропилом, дихлорметилом, дихлорэтилом, дихлорпропилом, трихлорметилом, трихлорэтилом, трихлорпропилом, бромметилом, бромэтилом, бромпропилом, дибромметилом, дибромэтилом, дибромпропилом, трибромметилом, трибромэтилом, трибромпропилом, йодметилом, йодэтилом, йодпропилом, дийодметилом, дийодэтилом, дийодпропилом, трийодметилом, трийодэтилом или трийодпропилом. В некоторых вариантах осуществления, R_3 является трифторметилом.

[0304] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_3-C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_3 является циклопропилом.

[0305] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является аминокарбонилем.

[0306] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является моно- C_1-C_6 алкиламинокарбонилем или -ди C_1-C_6 алкиламинокарбонилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является метиламинокарбонилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является диметиламинокарбонилем.

[0307] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_1-C_6 алкилсульфонилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является метилсульфонилом.

[0308] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является аминсульфонилом.

[0309] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_6-C_{10} арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является фенилом. В некоторых вариантах осуществления, C_6-C_{10} арил замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкоксила. Например, в некоторых

вариантах осуществления, R_3 является C_6-C_{10} арилом, замещенным Cl, F, Br или I. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_6-C_{10} арилом, замещенным метилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_6-C_{10} арилом, замещенным метоксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является хлорфенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является фторфенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является бромфенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является йодфенилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является толуилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является метоксифенилом.

[0310] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является C_6-C_{10} арилоксилом.

[0311] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является 3-8-членным гетероциклоалкилом или 7-12-членным гетероциклоалкилом.

[0312] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является 5-6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 выбирают из оксазолила, пиридинила, фуранила, тиазолила, пирролила, имидазолила и пиразолила. В некоторых вариантах осуществления, 5-6-членный гетероарил замещен одним или несколькими метилами. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 выбирают из группы, состоящей из 2-метилтиазолила, 1,2-диметилпирролила, 1-метилимидазолила и 1-метилпиразолила. В некоторых вариантах осуществления, 5-6-членный гетероарил замещен одним или несколькими C_1-C_6 галогеналкилами. Например, в некоторых вариантах осуществления, 5-6-членный гетероарил замещен одним или несколькими трифторметилами. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является 2-(трифторметил)-2H-имидазолилом.

[0313] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является 7-12-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_3 является 2,3-дигидробензофуранилом.

[0314] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-(CH_2)_mR_6$. В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-(CH_2)_mR_6$ и m равно 1. В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-(CH_2)_mR_6$ и m равно 2. В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-(CH_2)_mR_6$ и m равно 3, 4, 5 или 6.

[0315] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-(CH_2)_mR_6$, R_6 является C_6-C_{10} арилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является фенилом.

[0316] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-(CH_2)_mR_6$, R_6 является C_6-C_{10} арилом, замещенным C_1-C_6 алкоксилом. В некоторых вариантах

осуществления, R_6 является фенилом, замещенным C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является метоксифенилом.

[0317] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-(CH_2)_mR_6$, R_6 является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_6 является диметиламино, диэтиламино или дипропиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления R_6 является метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино. В некоторых вариантах осуществления, R_6 является диметиламино.

[0318] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-(CH_2)_mR_6$, R_6 является гидроксилом.

[0319] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 .

[0320] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 .

[0321] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 , где Q является C_2 - C_6 алкинилом.

[0322] В некоторых вариантах осуществления, Q является C_2 - C_6 алкинилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, Q является проп-1-инилом.

[0323] В некоторых вариантах осуществления, Q является C_1 - C_3 алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, Q является метилом.

[0324] В некоторых вариантах осуществления, Q является замещенным галогеном или гидроксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, Q является замещенным гидроксилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, Q является метанолилом. В некоторых вариантах осуществления, Q является замещенным галогеном. Например, в некоторых вариантах осуществления, Q является замещенным фтором, хлором, йодом или бромом. В некоторых вариантах осуществления, Q является 1,1-дифторпропанилом.

[0325] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является 5-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является пирролидином.

[0326] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является 6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является пиридином.

[0327] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является амином.

[0328] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является -ди C_1 - C_6 алкиламино. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является

диметиламино. В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является гидроксилом.

[0329] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является QR_6 , R_6 является C_1 - C_6 галогеналкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является трифторметилом.

[0330] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-NR_5R_5'$.

[0331] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5' является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5' является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5' является C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5' является циклопентилом.

[0332] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкилом. Например, R_5' является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5' является метилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5' является *n*-пропилом.

[0333] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкенилом или C_1 - C_6 галогеналкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является C_3 алкенилом.

[0334] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкилкарбонилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5' является этаноилом.

[0335] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $-OR_5$.

[0336] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-OR_5$, R_5 является C_1 - C_6 алкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_5 является метилом, этилом, *n*-пропилом, *n*-пропилом, *n*-бутилом, *n*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом. В некоторых вариантах осуществления, R_5 является метилом.

[0337] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-OR_5$, R_5 является C_1 - C_6 алкенилом или C_1 - C_6 алкинилом.

[0338] В некоторых вариантах осуществления, где R_3 является $-OR_5$, R_5 является C_1 - C_6 галогеналкилом.

[0339] В некоторых вариантах осуществления, n равно 1. В некоторых вариантах осуществления, n равно 2. В некоторых вариантах осуществления, n равно 3. В некоторых вариантах осуществления, n равно 4.

[0340] В некоторых вариантах осуществления, n равно 1 и R_3 является циано. В

некоторых вариантах осуществления, n равно 1 или 2 и R_3 является галогеном. В некоторых вариантах осуществления, n равно 2, один R_3 является галогеном и другой R_3 является циано. В некоторых вариантах осуществления, галоген выбирают из Cl, Br и I. Например, в некоторых вариантах осуществления, n равно 2, один R_3 является Cl и другой R_3 является циано. Например, в некоторых вариантах осуществления, n равно 2, один R_3 является Br и другой R_3 является циано. Например, в некоторых вариантах осуществления, n равно 2, один R_3 является I и другой R_3 является циано.

[0341] В некоторых вариантах осуществления, R_6 выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, гетероциклоалкила, амина, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0342] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является галогеном, гидроксилом, COOH или циано.

[0343] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом.

[0344] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_1 - C_6 алкоксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является метоксилом, этоксилом или пропилноксилом.

[0345] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_3 - C_8 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_3 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_5 циклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_6 является циклопропилом.

[0346] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является C_6 - C_{10} арилом или C_6 - C_{10} арилоксилем.

[0347] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является 3-8-членным гетероциклоалкилом.

[0348] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является 4-членным гетероциклоалкилом. Например, R_6 является оксетанилом.

[0349] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является 5-членным гетероциклоалкилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является пирролидинилом или морфолинилом.

[0350] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является 5-6-членным гетероарилом. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является пиридилином, пиримидинилом, фуранилом, тиазолилом, имидазолилом или пирролилом. В некоторых вариантах осуществления, 5-6-членный гетероарил замещен одним или

несколькими метилами. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является 2-метилтиазолилом или 1,2-диметил-1Н-пирролилом.

[0351] В некоторых вариантах осуществления, R_6 выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, 3-8-членный гетероциклоалкила, амина, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино и -ди $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино.

[0352] В некоторых вариантах осуществления, R_6 является амина, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино или -ди $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино.

[0353] В некоторых вариантах осуществления, каждый амина, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино или -ди $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления, каждый амина, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино или -ди $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино является незамещенным.

[0354] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является Н.

[0355] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является галогеном.

[0356] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является F.

[0357] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является Cl.

[0358] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом.

[0359] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является CH_3 .

[0360] В некоторых вариантах осуществления, R_8 является CH_2CH_3 .

[0361] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является Н.

[0362] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является галогеном.

[0363] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является F.

[0364] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является Cl.

[0365] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом.

[0366] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является CH_3 .

[0367] В некоторых вариантах осуществления, R_9 является CH_2CH_3 .

[0368] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 .

[0369] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 .

[0370] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 , и Q выбирают из группы, состоящей из $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкила или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила.

[0371] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 и Q является $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом.

[0372] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 и Q является $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила.

[0373] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 и Q является C_3-C_6 гетероциклоалкилом.

[0374] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 и Q является C_3-C_6 гетероциклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и тетрагидропиранила.

[0375] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является QR_6 и Q является C_2-C_6 алкинилом.

[0376] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $\overset{\text{z}}{\text{z}}\text{---}R_6$.

[0377] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $\overset{\text{z}}{\text{z}}\text{---}R_6$ и R_6 выбирают из группы, состоящей из оксетанила, азетидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 1,2,3-триазолила, тетразолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила и тиофенила.

[0378] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $\overset{\text{z}}{\text{z}}\text{---}R_6$ и R_6 незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галоген, гидроксилем, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, арилоксикарбонилем, карбоксилатом, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, алкилтиокарбонилем, алкоксилем, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилем, сульфонатом, аминосульфонилом, алкилсульфонилом, сульфонамидом, нитро, трифторметилом, циано, азидо, циклоалкилом, гетероциклилом, алкиларилом или ароматической или гетероароматической группой.

[0379] В некоторых вариантах осуществления, R_3 является $\overset{\text{z}}{\text{z}}\text{---}R_6$ и R_6 незамещен или замещен галогеном или гидроксилем. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 замещен гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления, R_6 замещен галогеном. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 замещен фтором, хлором, йодом или бромом.

[0380] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 , и Q выбирают из группы, состоящей из C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 гетероциклоалкила или C_2-C_6 алкинила.

[0381] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и Q является C_3 - C_6 циклоалкилом.

[0382] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и Q является C_3 - C_6 циклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила.

[0383] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и Q является C_3 - C_6 гетероциклоалкилом.

[0384] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и Q является C_3 - C_6 гетероциклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и тетрагидропиранила.

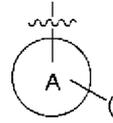
[0385] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и Q является C_2 - C_6 алкинилом.

[0386] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} R_6$.

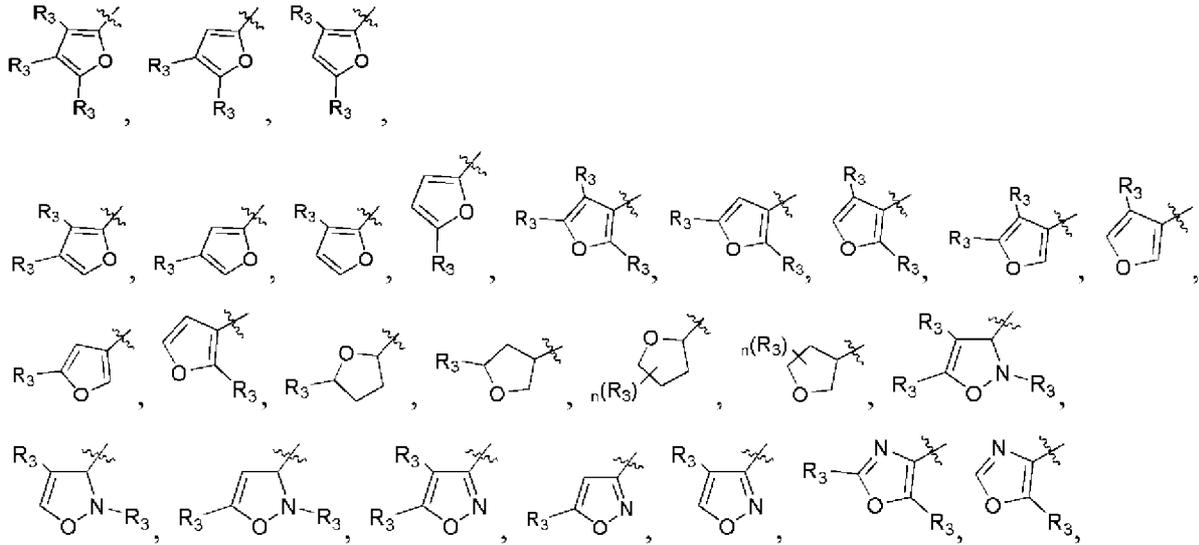
[0387] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} R_6$ и R_6 выбирают из группы, состоящей из оксетанила, азетидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролила, пиазолила, имидазолила, 1,2,3-триазолила, тетразолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила и тиофенила.

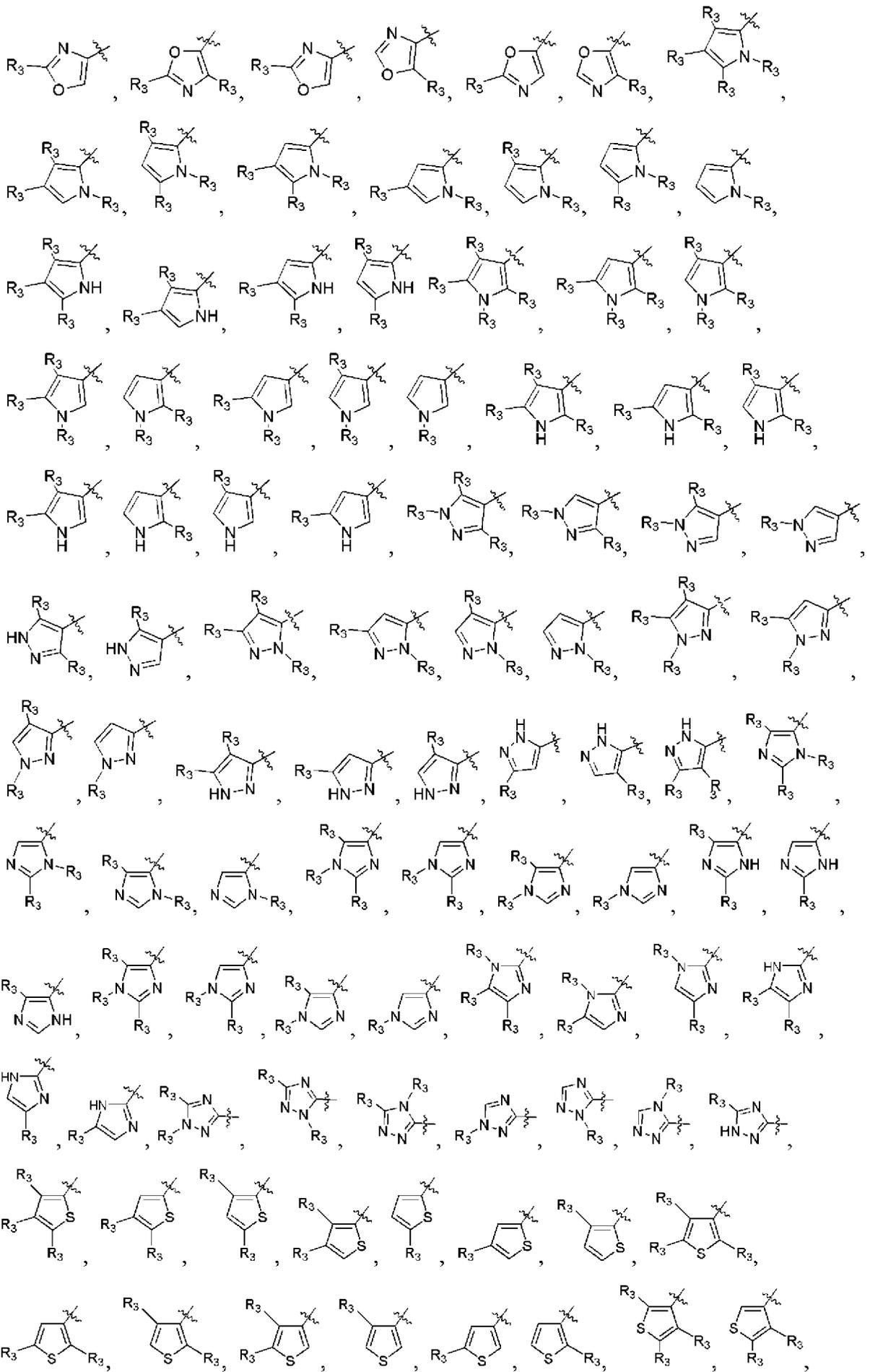
[0388] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} R_6$ и R_6 незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилем, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, арилоксикарбонилем, карбоксилатом, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, алкилтиокарбонилем, алкоксилем, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилем, сульфонатом, аминосульфонилем, алкилсульфонилем, сульфонамидом, нитро, трифторметилом, циано, азидо, циклоалкилом, гетероциклилом, алкиларилом или ароматической или гетероароматической группой.

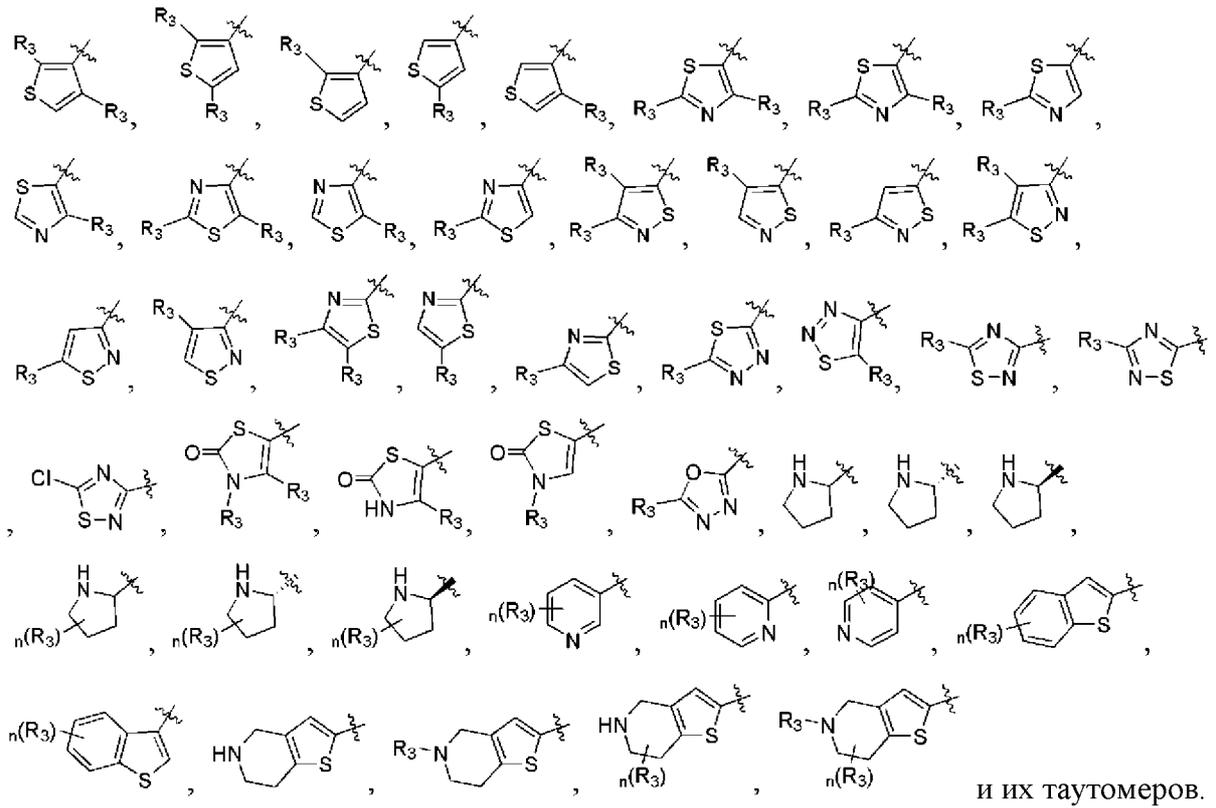
[0389] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один R_3 является $\text{---}\text{C}(\text{R}_6)=\text{C}(\text{R}_6)\text{---}$ и R_6 незамещен или замещен галогеном или гидроксилком. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 является замещенным гидроксилком. В некоторых вариантах осуществления, R_6 является замещенным галогеном. Например, в некоторых вариантах осуществления, R_6 замещен фтором, хлором, йодом или бромом.

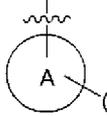


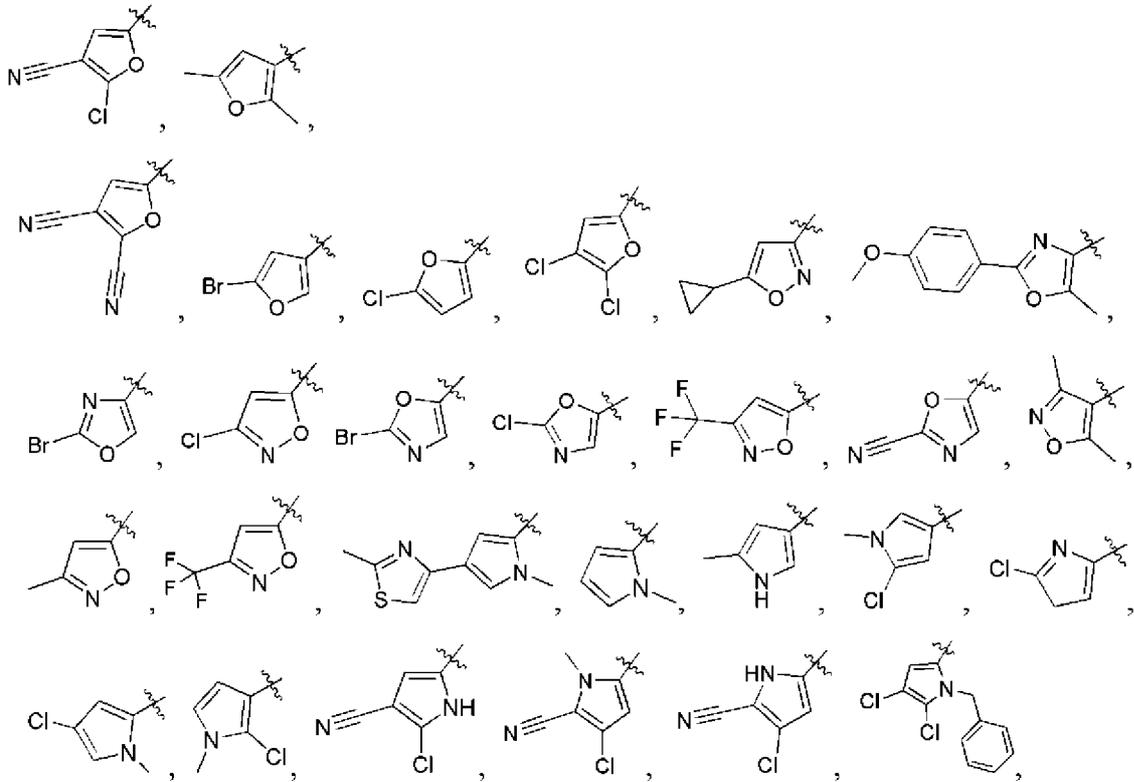
[0390] В некоторых вариантах осуществления, $(R_3)_n$ выбирают из:

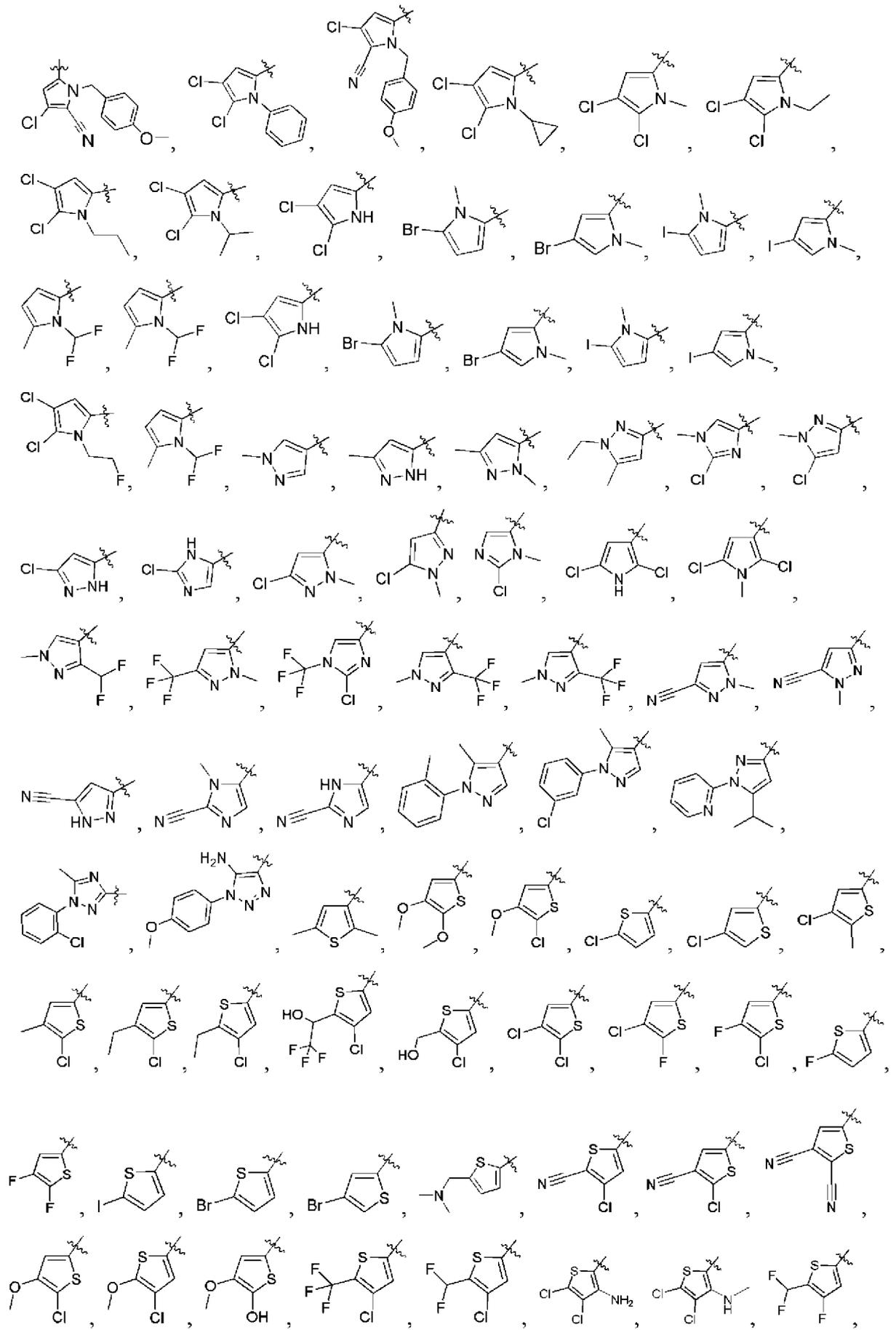


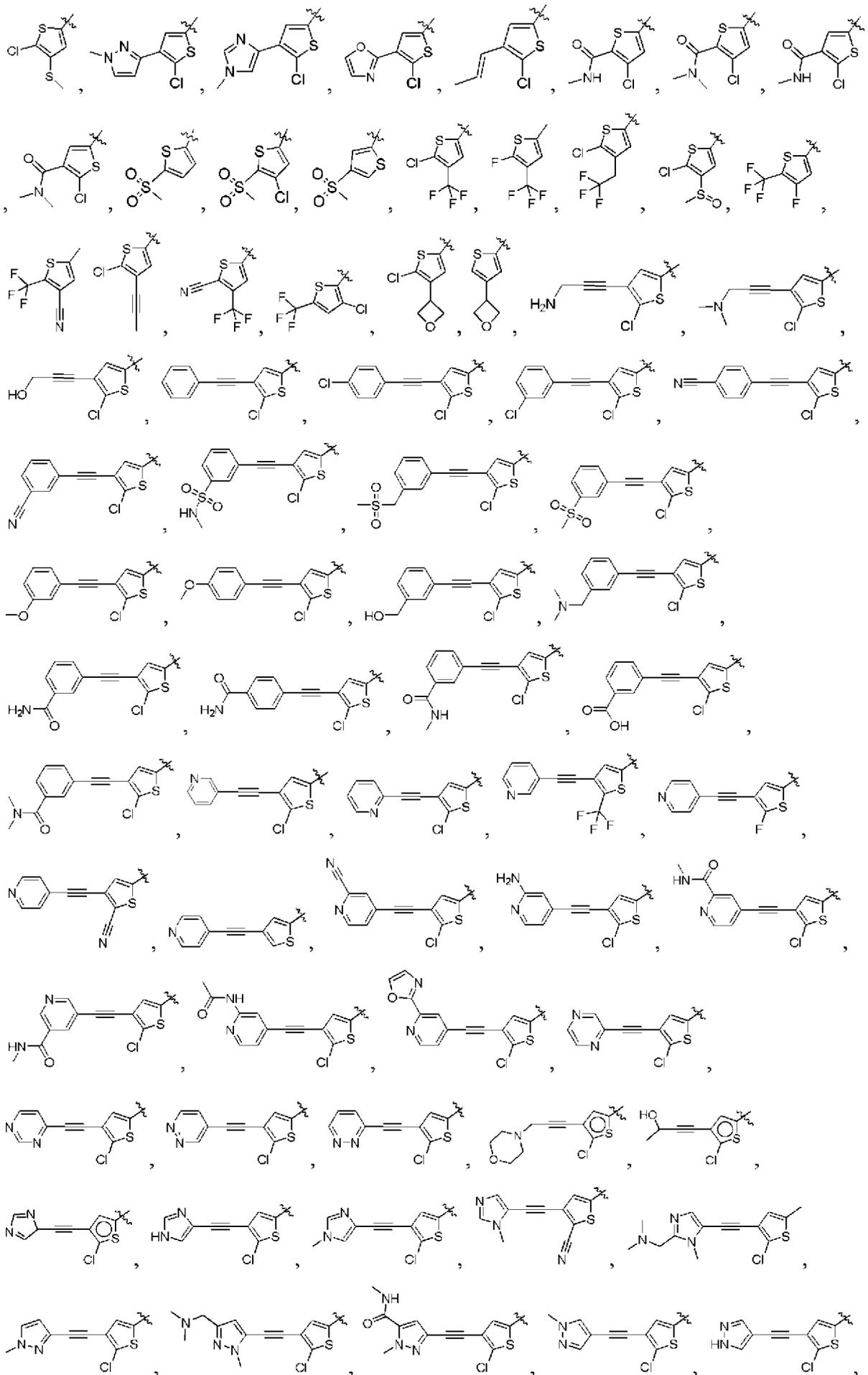


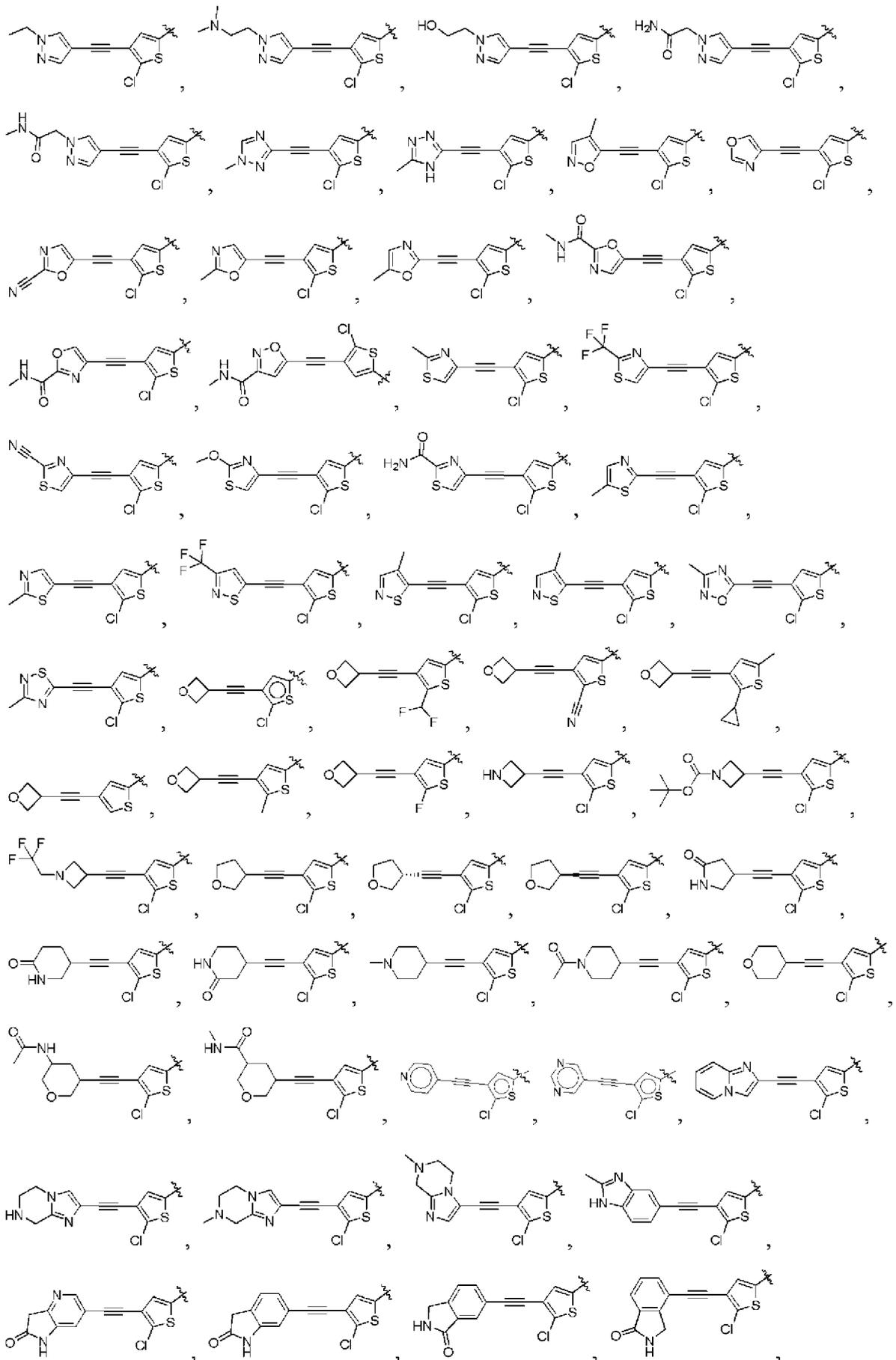


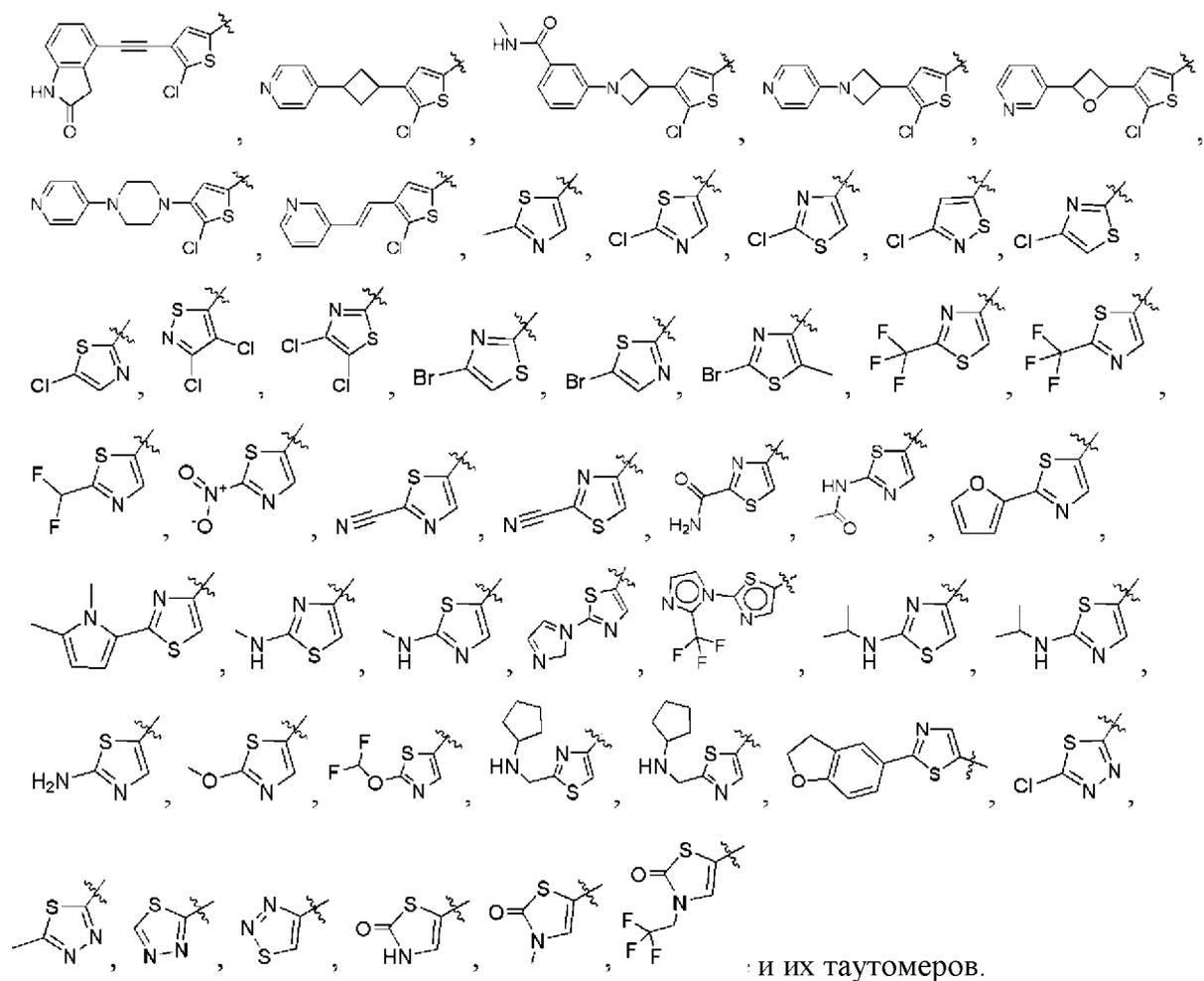
[0391] В некоторых вариантах осуществления,  $(R_3)_n$ выбирают из:

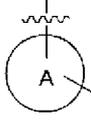


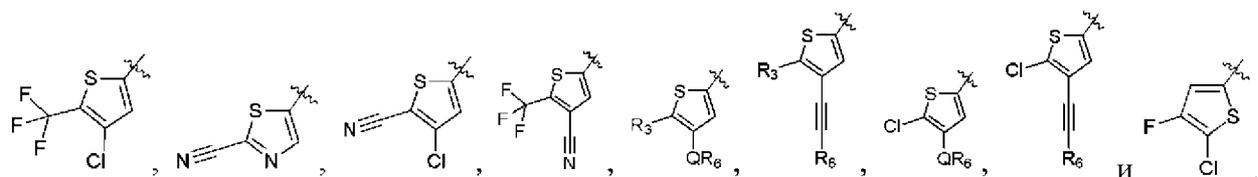






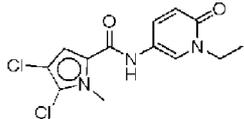
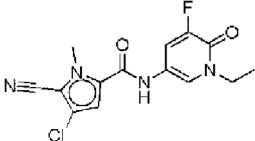
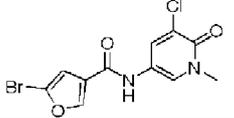
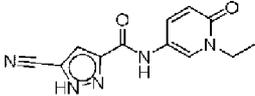
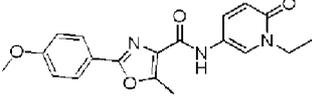
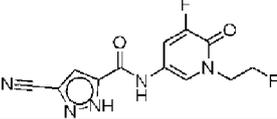
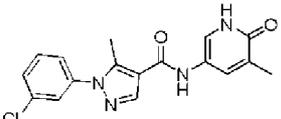
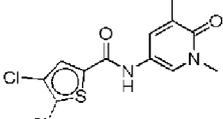
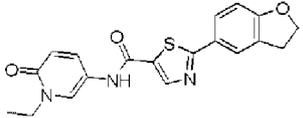
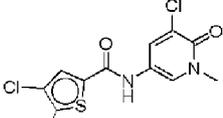
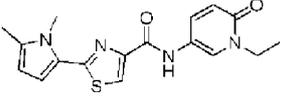
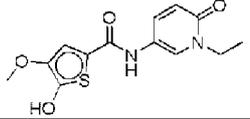
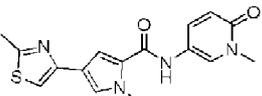
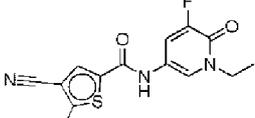
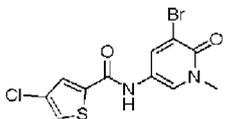
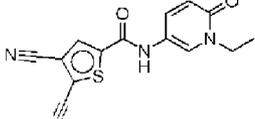
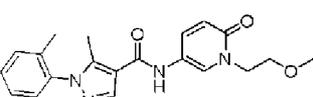
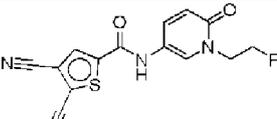
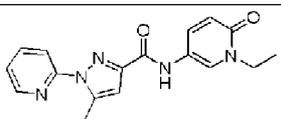
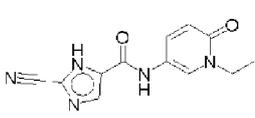
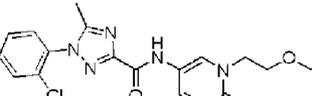
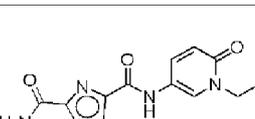
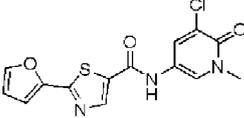
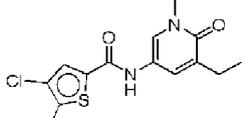


[0392] В некоторых вариантах осуществления,  $(R_3)_n$ выбирают из:



[0393] В некоторых вариантах осуществления, ингибитором SMARCA2 является соединение из таблицы 2 ниже:

Таблица 2: SMARCA2 ингибиторы настоящего описания.

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
1		314	174		323
2		333	175		258
3		354	176		294
4		343	177		317
5		368	178		338
6		343	179		295
7		329	180		326
8		349	181		299
9		367	182		317
10		352	183		258
11		388	184		293
12		336	185		331

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
13		246	186		411
14		262	187		326
15		315	188		317
16		261	189		335
17		300	190		371
18		280	191		333
19		326	192		351
20		267	193		360
21		327	194		335
22		280	195		369
23		261	196		344

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
24		274	197		362
25		318	198		353
26		267	199		275
27		247	200		429
28		297	201		369
29		251	202		333
30		330	203		318
31		315	204		348
32		275	205		317
33		277	206		275
34		317	207		380

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
35		311	208		396
36		344	209		279
37		286	210		351
38		324	211		401
39		300	212		353
40		283	213		324
41		326	214		360
42		328	215		360
43		317	216		333
44		283	217		307
45		329	218		307
46		375	219		369

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
47		362	220		308
48		372	221		344
49		329	222		300
50		377	223		316
51		372	224		301
52		296	225		343
53		368	226		329
54		391	227		316
55		246	228		315
56		284	229		327
57		390	230		317
58		332	231		309

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
59		342	232		327
60		346	233		317
61		342	234		345
62		340	235		309
63		284	236		325
64		318	237		379
65		297	238		334
66		376	239		302
67		355	240		343
68		328	241		343
69		284	242		363
70		280	243		308

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
71		343	244		308
72		285	245		328
73		297	246		319
74		313	247		355
75		371	248		364
76		345	249		387
77		327	250		284
78		265	251		337
79		317	252		350
80		335	253		304
81		353	254		337
82		343	255		373

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
83		333	256		463
84		353	257		455
85		400	258		343
86		308	259		321
87		347	260		337
88		306	261		447
89		357	262		435
90		251	263		444
91		311	264		338
92		247	265		354
93		247	266		295
94		267	267		331

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
95		311	268		433
96		314	269		352
97		300	270		401
98		306	271		352
99		267	272		363
100		281	273		340
101		371	274		401
102		405	275		331
103		318	276		426
104		374	277		384
105		331	278		376
106		308	279		323

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
107		284	280		363
108		281	281		420
109		335	282		390
110		347	283		350
111		359	284		349
112		359	285		362
113		390	286		364
114		403	287		384
115		280	288		385
116		313	289		417
117		345	290		369

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
118		391	291		377
119		459	292		336
120		407	293		344
121		404	294		327
122		446	295		336
123		342	296		387
124		335	297		372
125		360	298		405
126		346	299		390
127		362	300		337
128		326	301		397
129		353	302		363

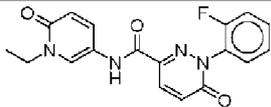
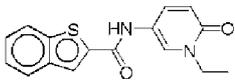
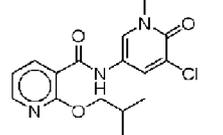
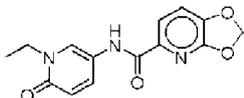
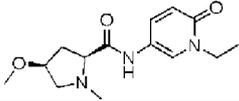
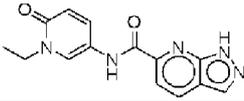
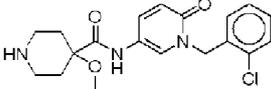
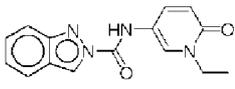
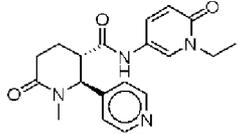
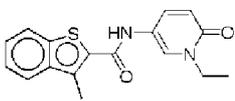
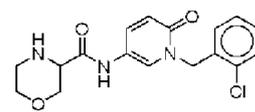
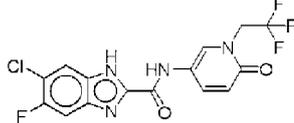
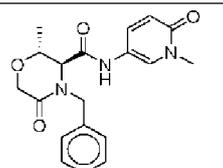
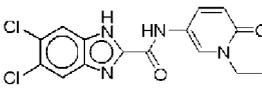
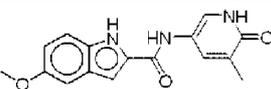
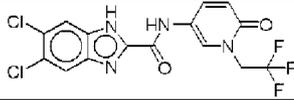
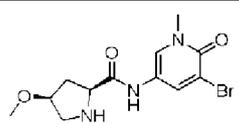
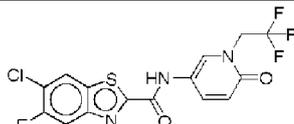
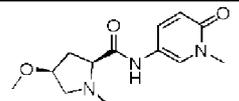
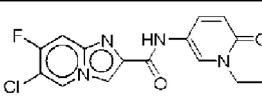
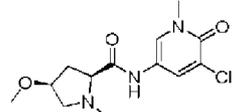
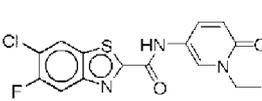
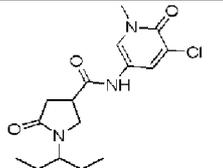
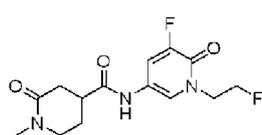
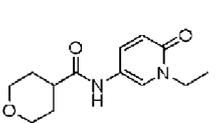
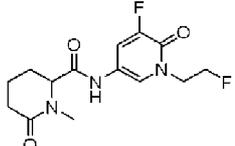
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
130		302	303		328
131		396	304		342
132		326	305		410
133		350	306		356
134		368	307		397
135		404	308		349
136		309	309		398
137		363	310		398
138		311	311		365
139		344	312		351
140		380	313		362
141		389	314		362

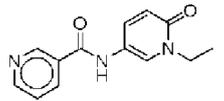
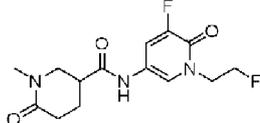
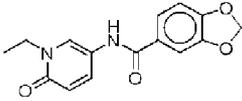
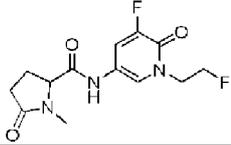
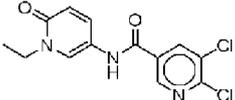
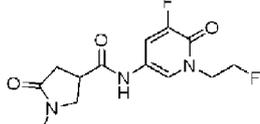
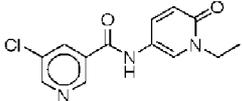
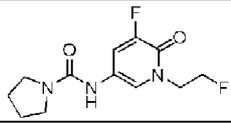
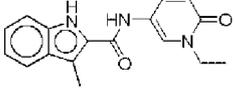
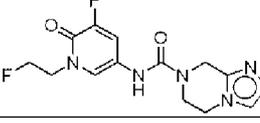
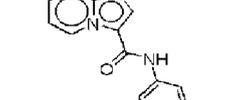
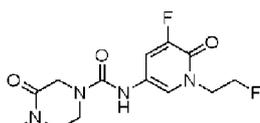
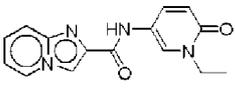
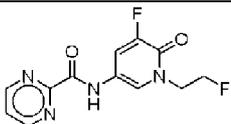
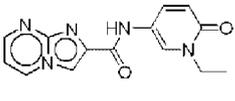
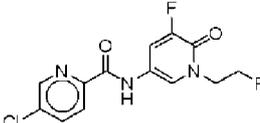
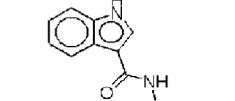
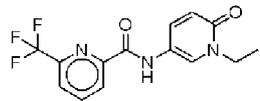
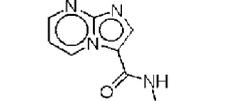
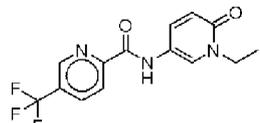
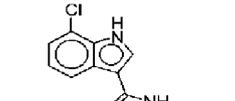
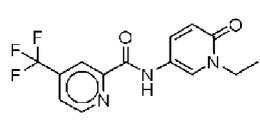
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
142		320	315		376
143		356	316		365
144		386	317		368
145		321	318		405
146		301	319		401
147		284	320		344
148		327	321		351
149		360	322		365
150		293	323		355
151		347	324		353
152		340	325		371
153		350	326		322

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
154		285	327		460
155		303	328		420
156		319	329		438
157		318	330		441
158		356	331		401
159		336	332		386
160		377	333		441
161		339	334		384
162		357	335		400
163		393	336		405
164		332	337		371

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
165		285	338		362
166		354	339		405
167		318	340		401
168		353	341		383
169		372	342		361
170		389	343		417
171		309	345		438
172		342	346		439
173		387			

Таблица 2а: SMARCA2 ингибиторы настоящего описания.

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
1a		355	36a		299
2a		336	37a		288
3a		280	38a		284
4a		376	39a		283
5a		ND	40a		313
6a		348	41a		389
7a		356	42a		351
8a		298	43a		405
9a		332	44a		406
10a		266	45a		335
11a		300	46a		352
12a		340	47a		314
13a		251	48a		314

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
14a		244	49a		314
15a		287	50a		300
16a		312	51a		300
17a		278	52a		272
18a		296	53a		324
19a		283	54a		315
20a		283	55a		281
21a		284	56a		314
22a		282	57a		312
23a		284	58a		312
24a		316	59a		312

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
25a		278	60a		352
26a		294	61a		413
27a		330	62a		366
28a		258	63a		424
29a		317	64a		338
30a		244	65a		348
31a		283	66a		320
32a		335	67a		350
33a		312	68a		334
34a		286	69a		384
35a		292	70a		350

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
			71a		ND

Таблица 2b: SMARCA2 ингибиторы настоящего описания.

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
1b		285	13b		283
2b		277	14b		283
3b		263	15b		269
4b		311	16b		269
5b		311	17b		347
6b		277	18b		338
7b		277	19b		338
8b		295	20b		329
9b		295	21b		350
10b		295	22b		370
11b		235	23b		392

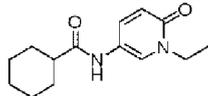
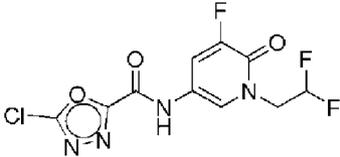
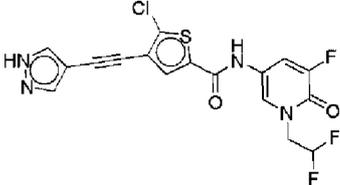
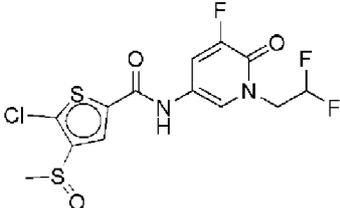
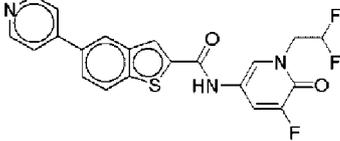
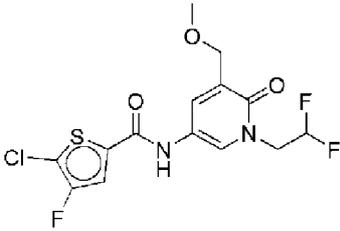
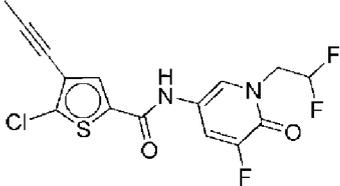
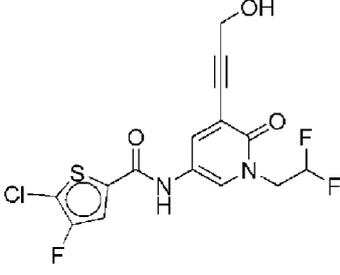
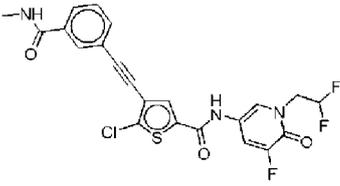
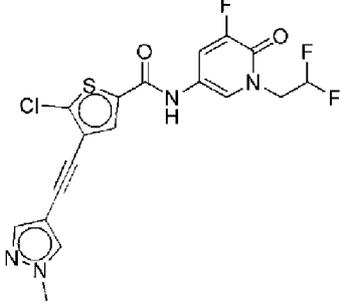
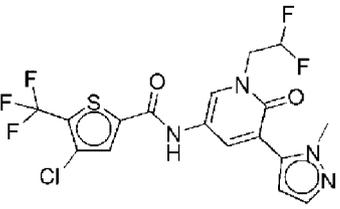
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
12b		249			

Таблица 2с: SMARCA2 ингибиторы настоящего описания.

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
1с		323	83с		427
2с		399	84с		430
3с		381	85с		375
4с		391	86с		494
5с		441	87с		467

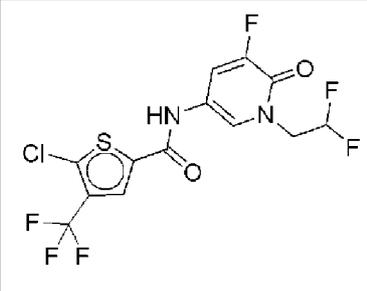
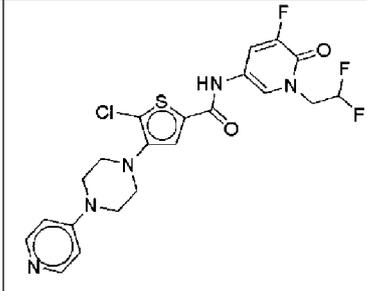
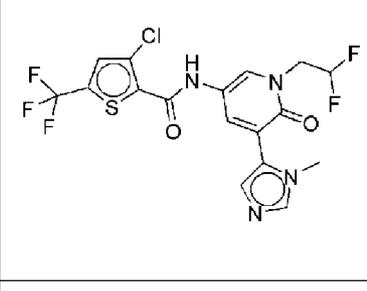
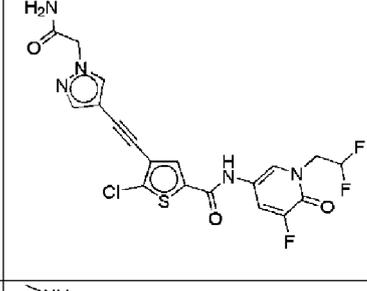
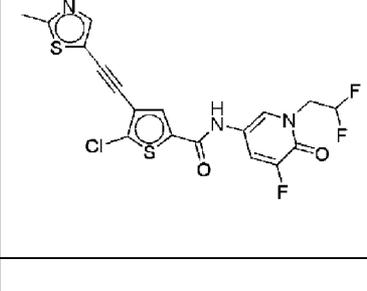
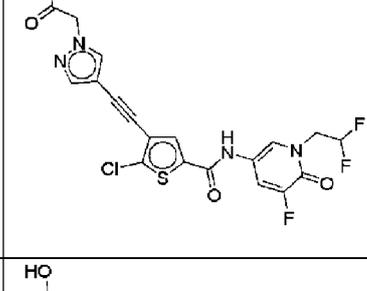
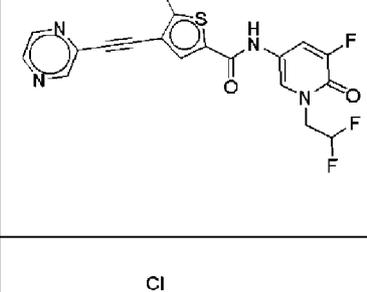
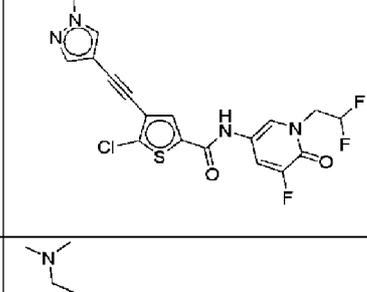
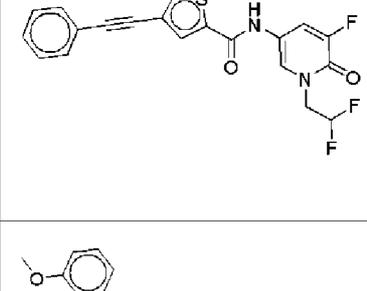
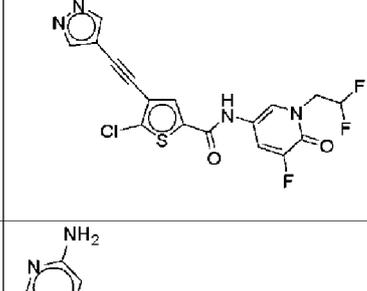
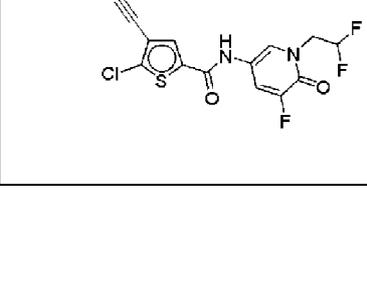
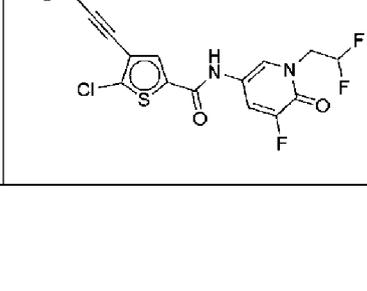
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
6c		477	88c		467
7c		422	89c		467
8c		399	90c		467
9c		416	91c		467
10c		416	92c		397
11c		415	93c		408

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
12c		367	94c		423
13c		467	95c		440
14c		467	96c		396
15c		290	97c		530
16c		290	98c		515
17c		408	99c		530
18c		454	100c		401

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
19c		467	101c		454
20c		453	102c		454
21c		408	103c		467
22c		445	104c		453
23c		404	105c		458
24c		419	106c		422

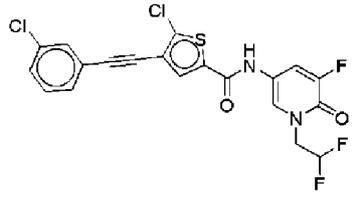
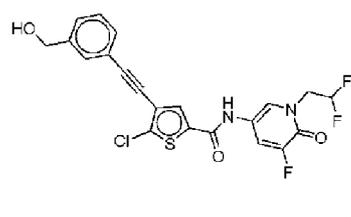
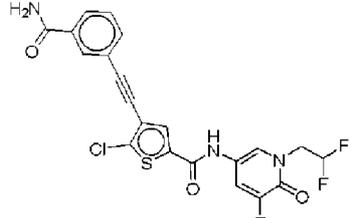
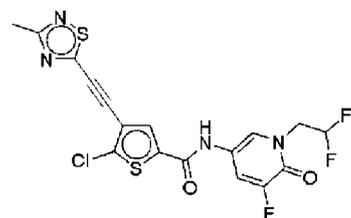
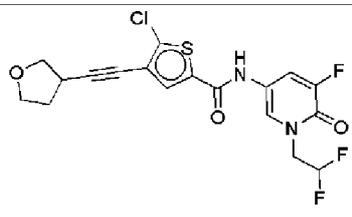
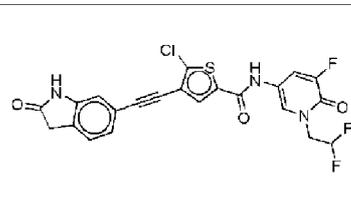
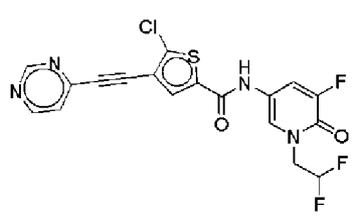
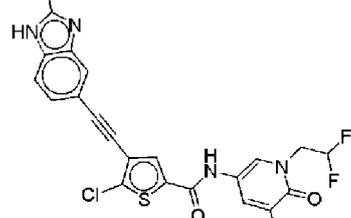
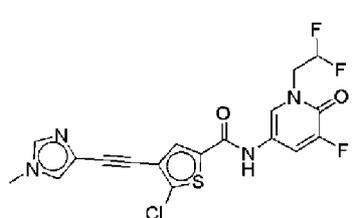
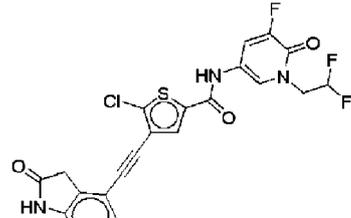
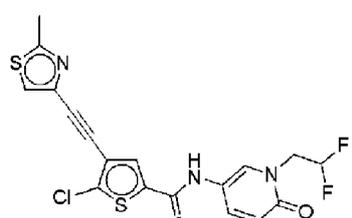
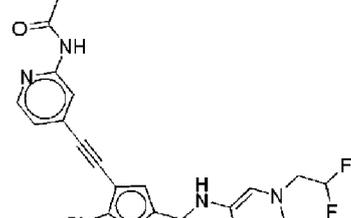
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
25c		389	107c		473
26c		429	108c		401
27c		467	109c		338
28c		348	110c		453
29c		458	111c		487
30c		454	112c		388

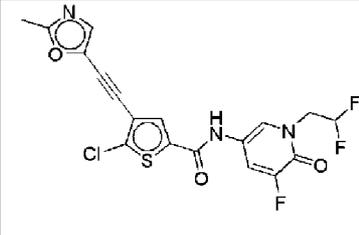
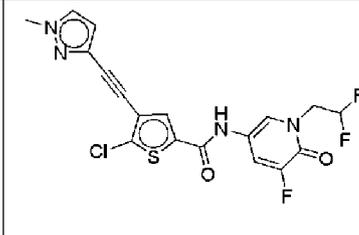
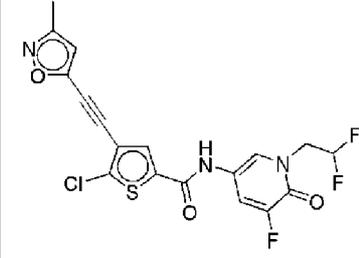
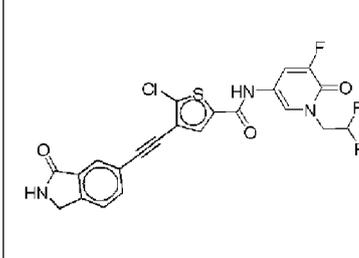
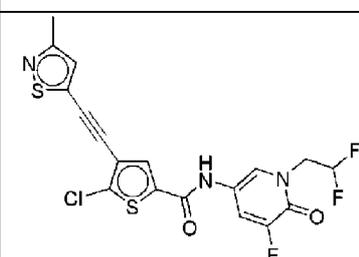
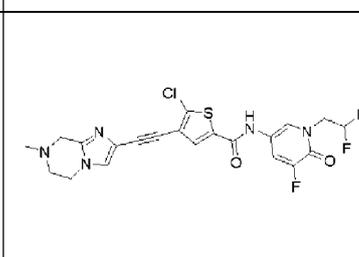
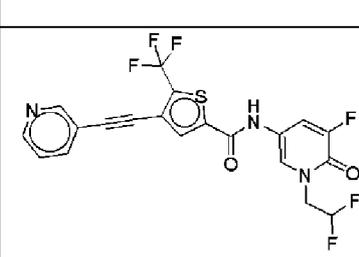
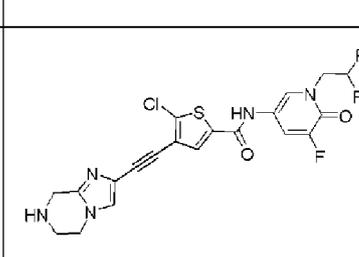
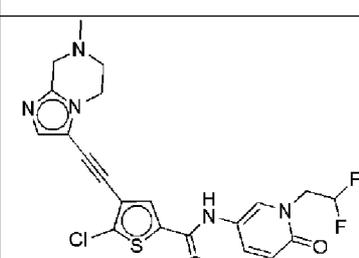
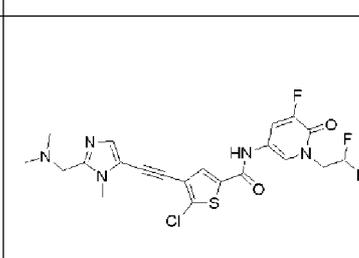
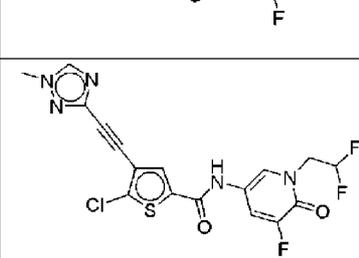
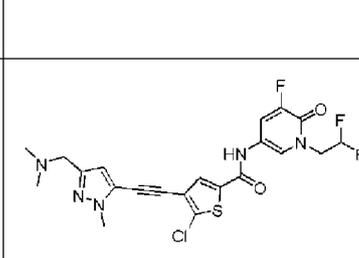
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
31c		453	113c		427
32c		334	114c		394
33c		405	115c		408
34c		462	116c		444
35c		471	117c		469
36c		359	118c		432

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
37c		405	119c		498
38c		467	120c		484
39c		458	121c		498
40c		439	122c		471
41c		437	123c		498
42c		467	124c		453

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
43c		462	125c		473
44c		467	126c		512
45c		337	127c		442
46c		387	128c		494
47c		371	129c		495
48c		405	130c		495
49c		393	131c		481

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
50c		383	132c		442
51c		467	133c		439
52c		348	134c		429
53c		362	135c		359
54c		455	136c		428
55c		439	137c		492

№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
56c		471	138c		467
57c		480	139c		459
58c		431	140c		492
59c		439	141c		491
60c		441	142c		490
61c		458	143c		495

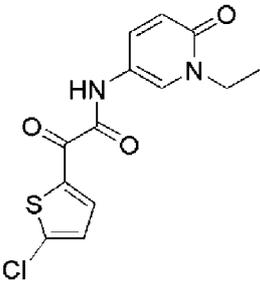
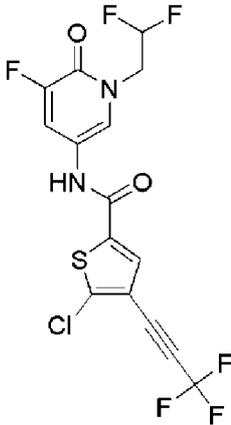
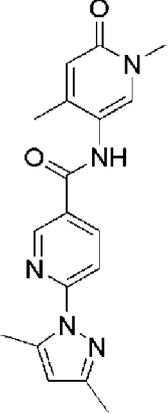
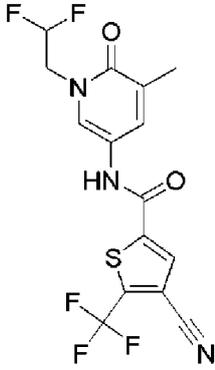
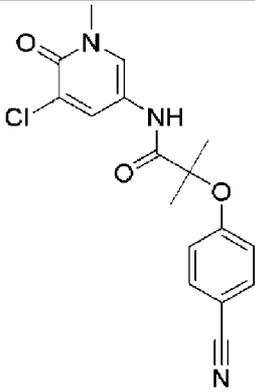
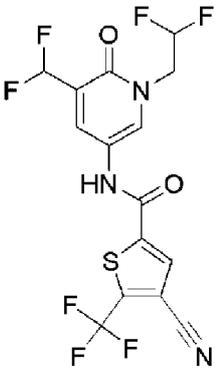
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
62c		442	144c		441
63c		442	145c		492
64c		458	146c		496
65c		472	147c		482
66c		496	148c		498
67c		442	149c		498

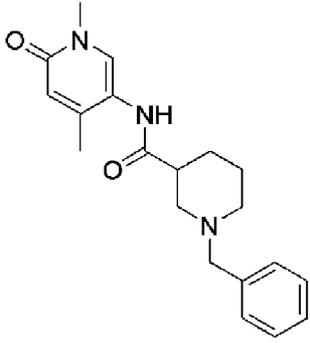
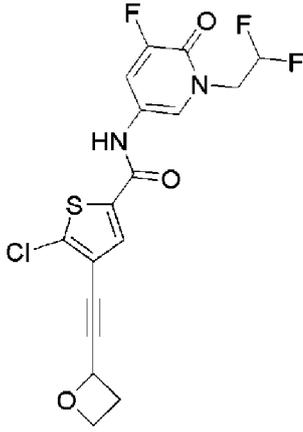
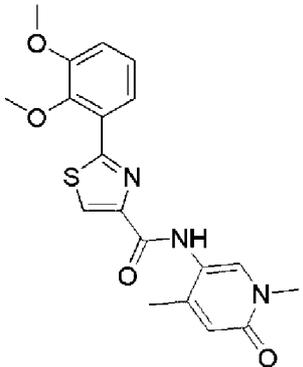
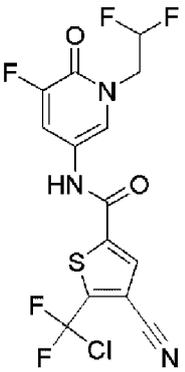
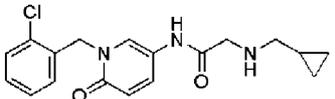
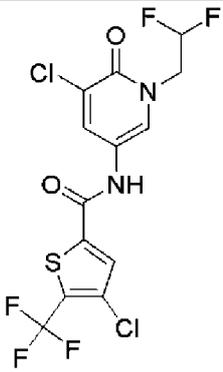
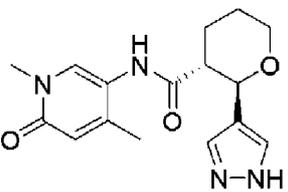
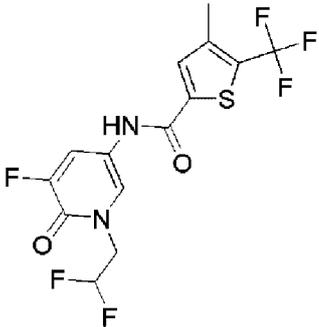
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
68c		480	150c		505
69c		498	151c		463
70c		458	152c		468
71c		442	153c		458
72c		387	154c		498
73c		383	155c		393
74c		508	156c		405
75c		494	157c		389

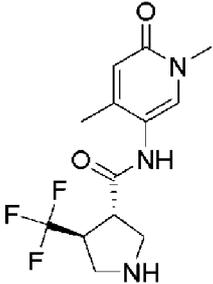
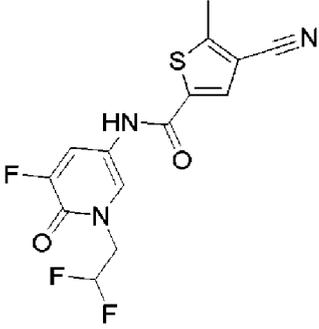
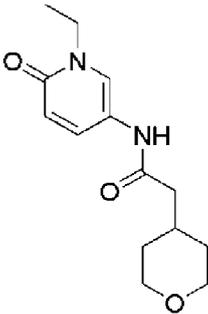
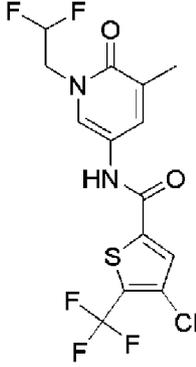
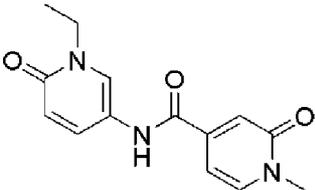
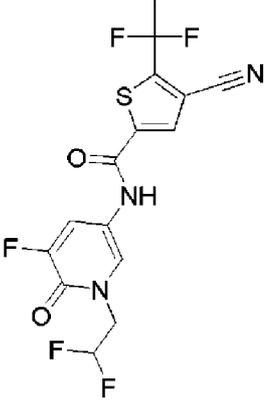
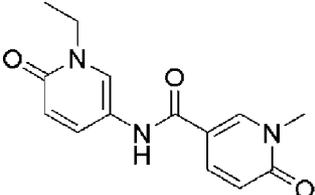
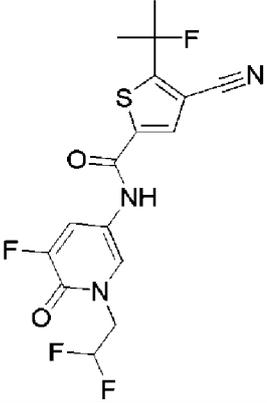
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
76c		361	158c		423
77c		469	159c		472
78c		431	160c		427
79c		431	161c		ND
80c		433	162c		ND
81c		438	163c		ND
82c		395	164c		ND
165c		ND	166c		ND

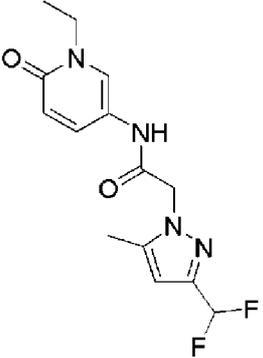
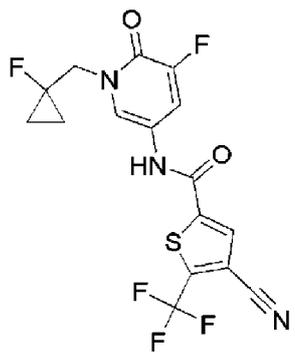
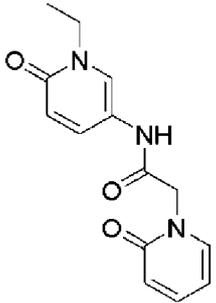
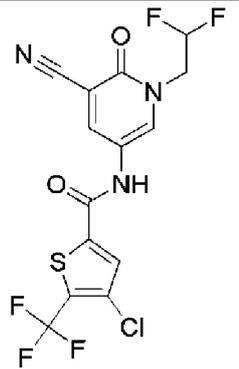
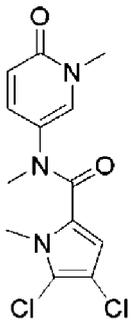
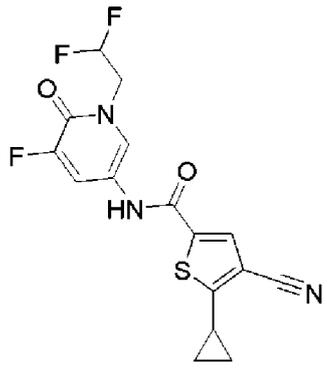
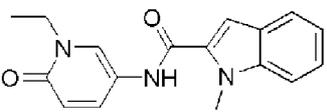
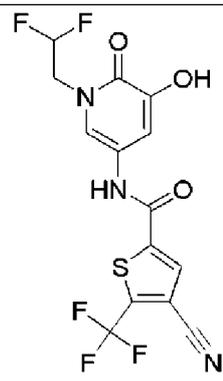
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
167c		ND	168c		ND
169c		502	170c		493
171c		ND	172c		485
173c		451	174c		485
175c		485	176c		525
177c		408	178c		432
179c		429			

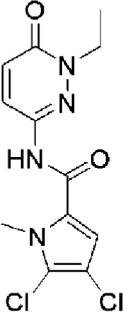
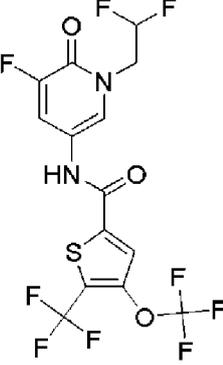
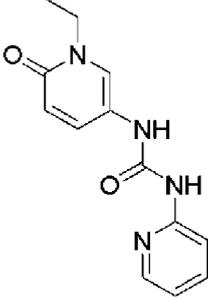
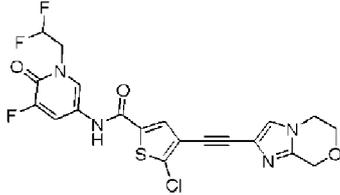
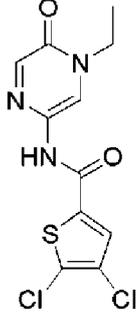
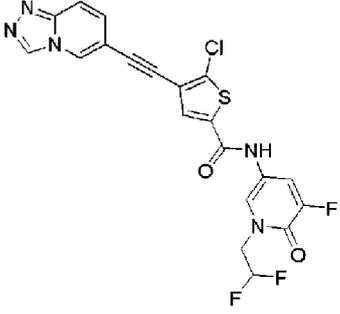
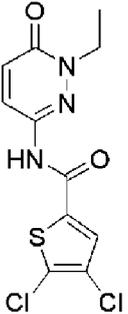
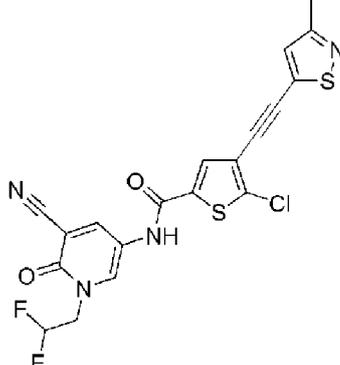
Таблица 2d: SMARCA2 ингибиторы настоящего описания.

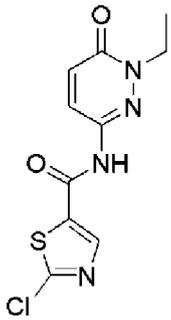
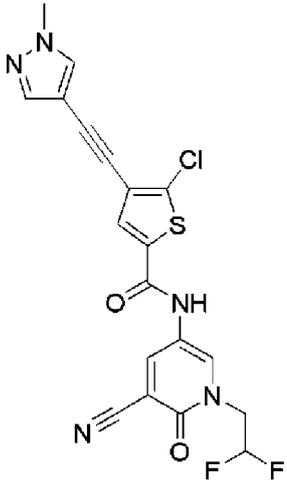
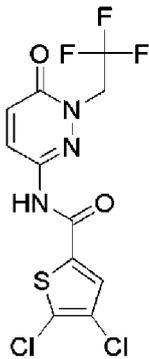
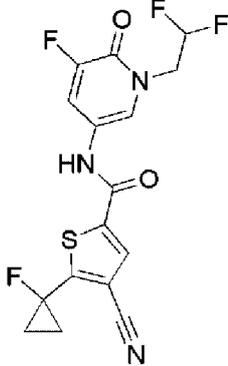
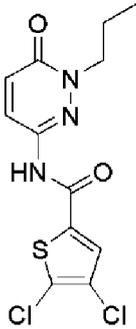
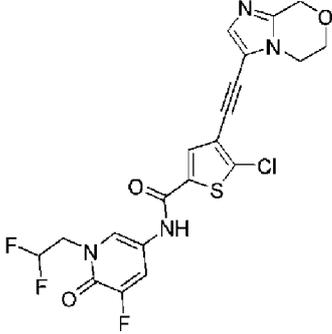
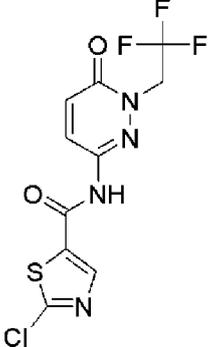
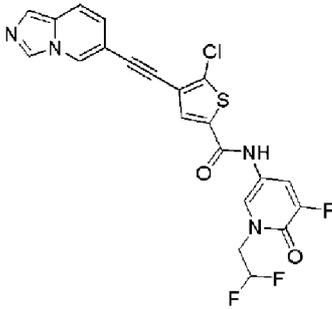
№ соед.	Структура	Масса (ед)	№ соед.	Структура	Масса (ед)
1d		311	74d		429
2d		338	75d		392
3d		346	76d		428

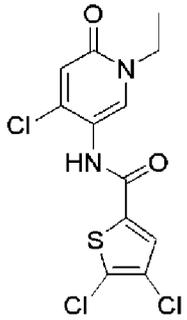
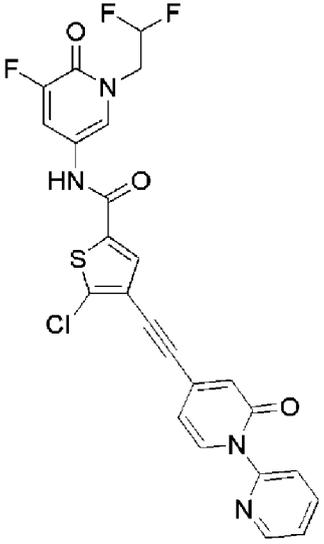
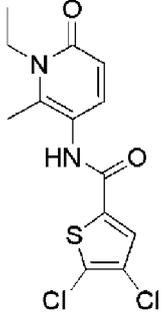
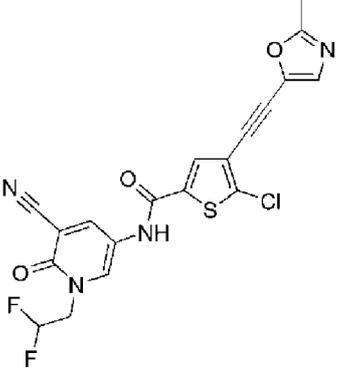
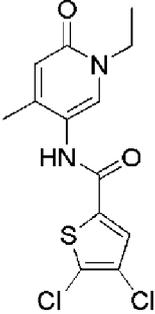
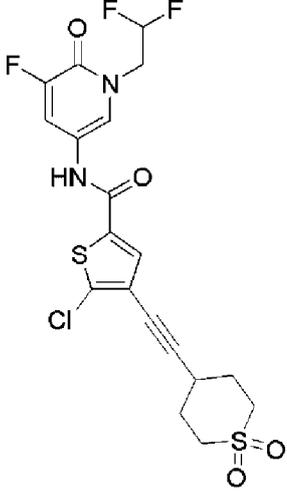
4d		340	77d		415
5d		386	78d		412
6d		346	79d		421
7d		317	80d		385

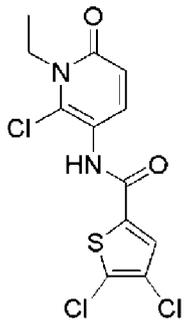
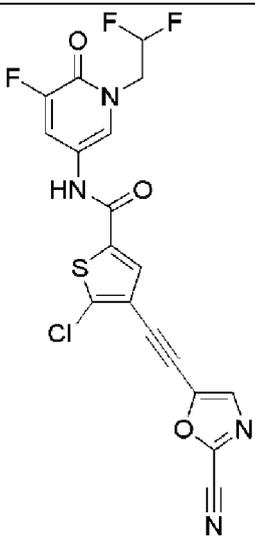
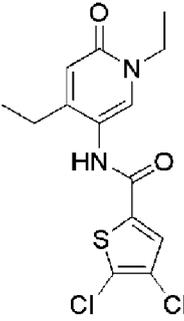
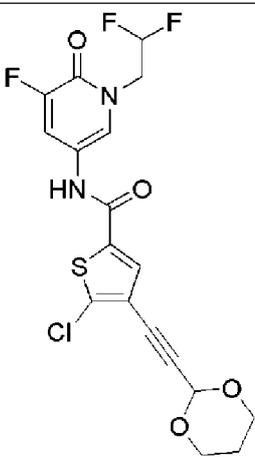
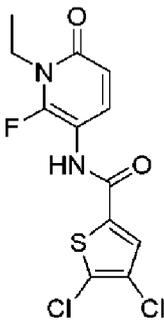
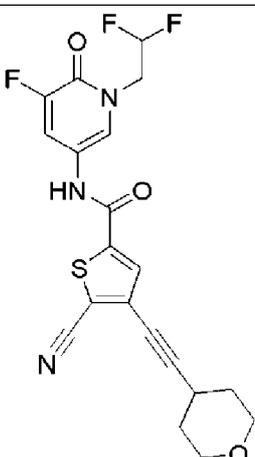
8d		304	81d		342
9d		265	82d		401
10d		274	83d		392
11d		274	84d		388

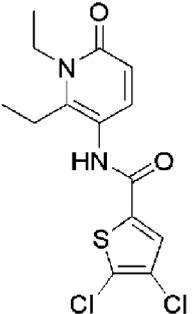
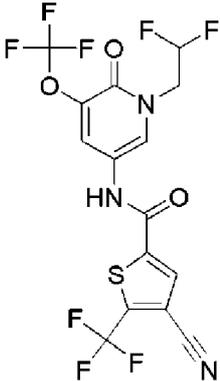
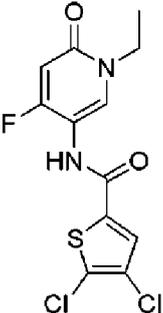
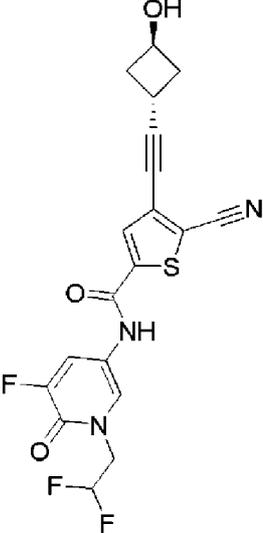
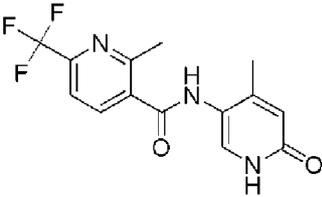
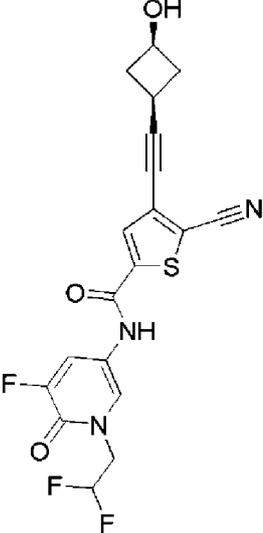
12d		311	85d		404
13d		274	86d		412
14d		328	87d		368
15d		296	88d		394

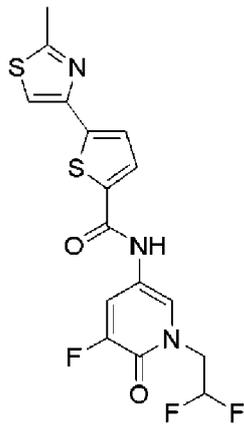
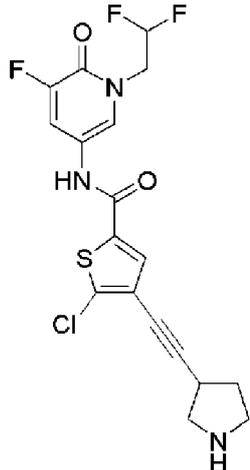
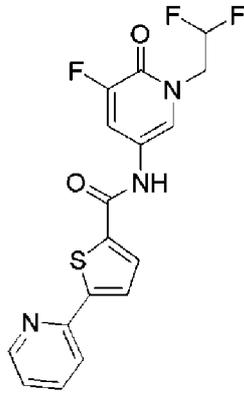
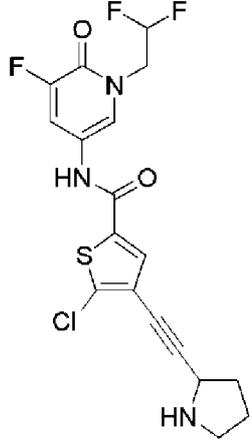
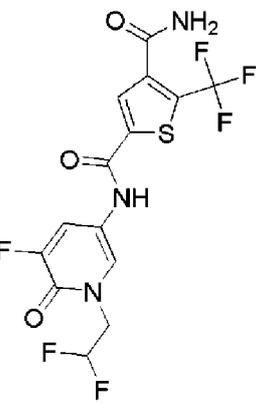
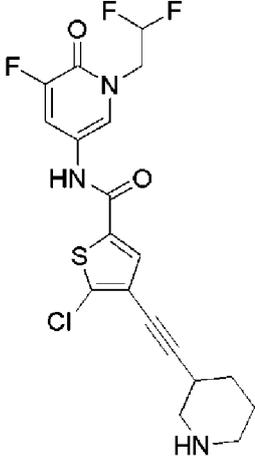
16d		315	89d		455
17d		259	90d		483
18d		318	91d		478
19d		318	92d		465

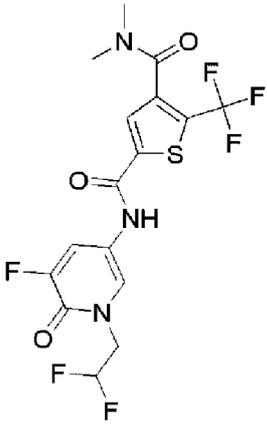
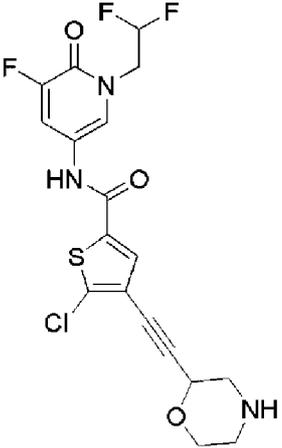
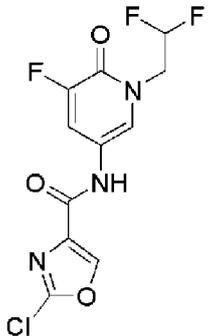
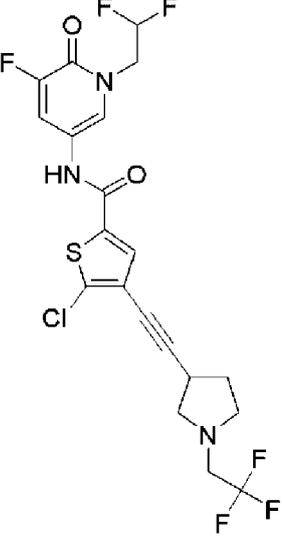
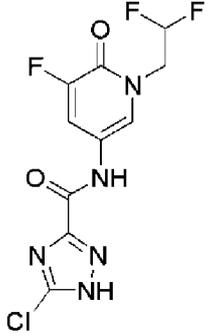
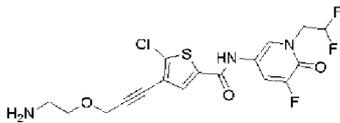
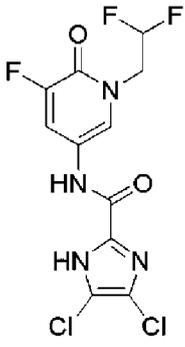
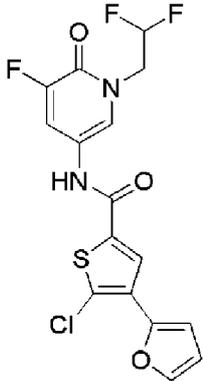
20d		285	93d		448
21d		372	94d		386
22d		332	95d		483
23d		339	96d		477

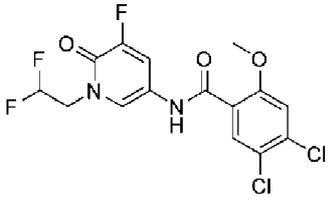
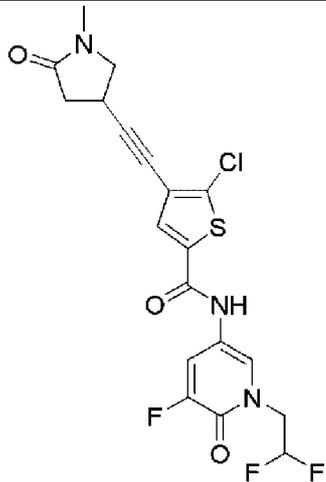
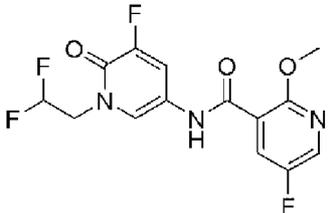
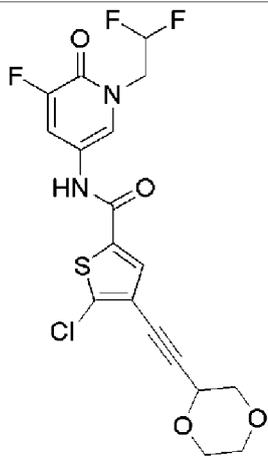
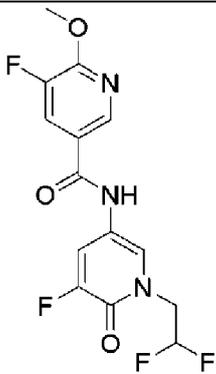
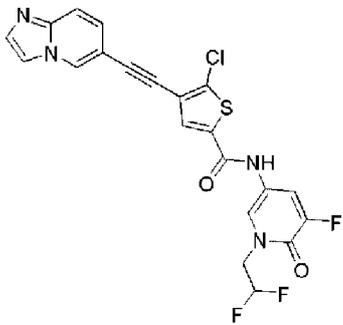
24d		351	97d		531
25d		331	98d		449
26d		331	99d		493

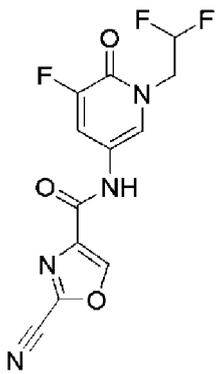
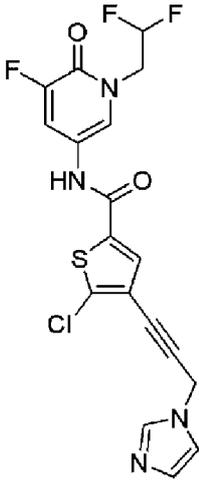
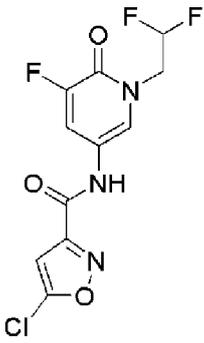
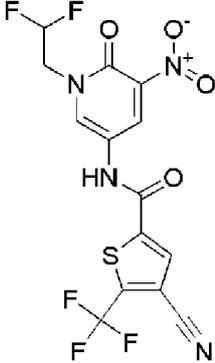
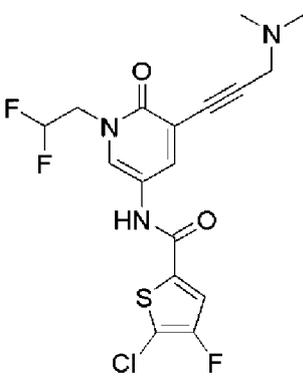
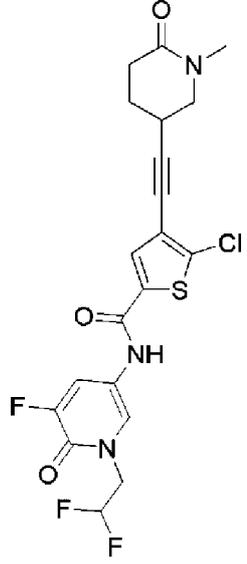
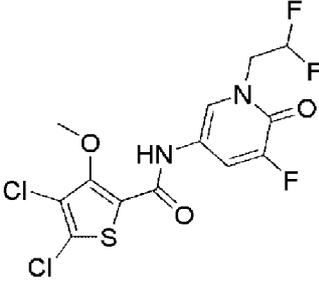
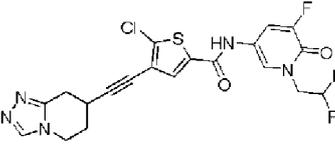
27d		353	100d		451
28d		345	101d		447
29d		335	102d		436

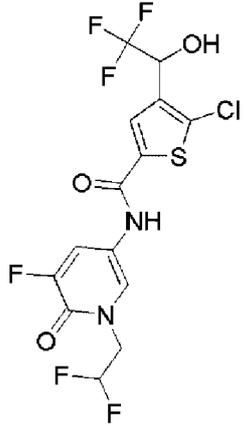
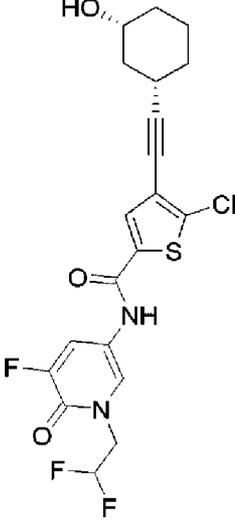
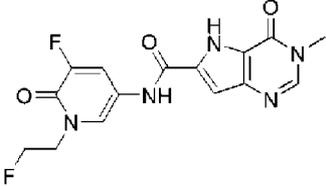
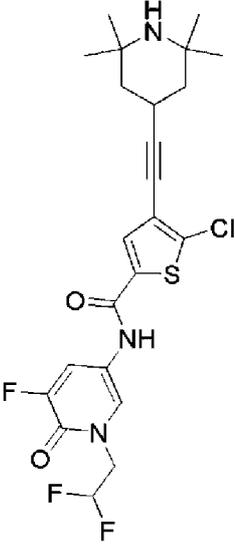
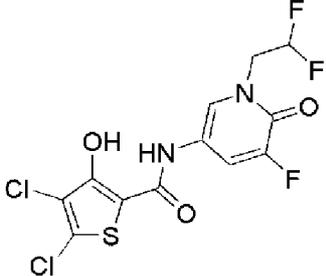
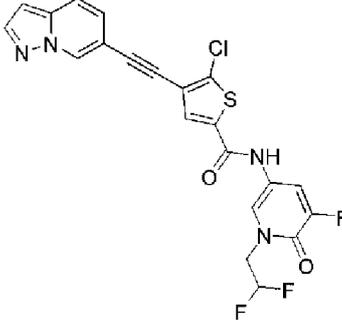
30d		345	103d		462
31d		335	104d		422
32d		312	105d		422

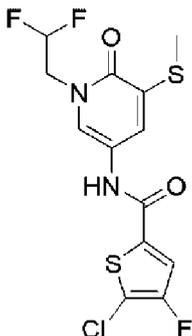
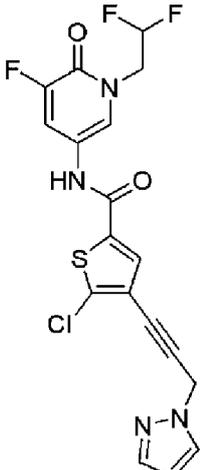
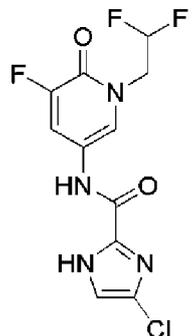
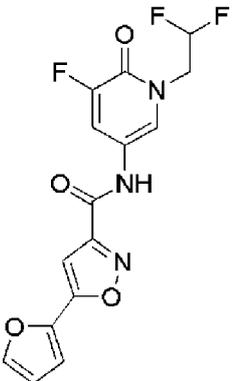
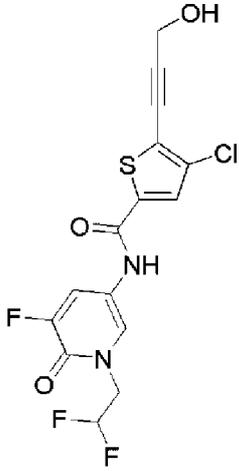
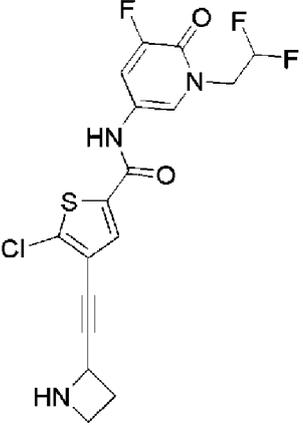
33d		400	106d		430
34d		380	107d		430
35d		414	108d		444

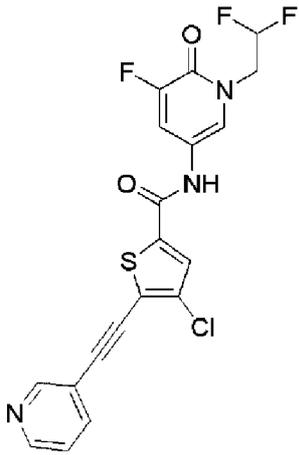
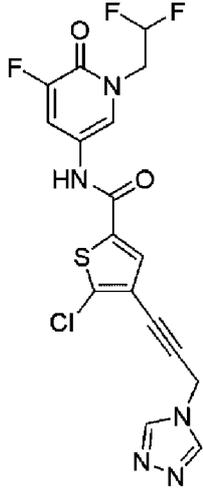
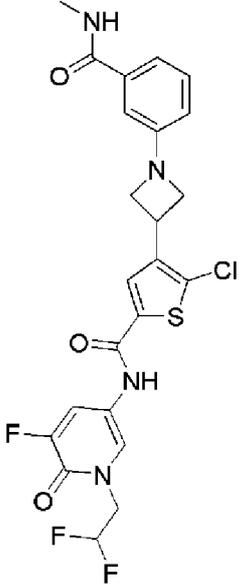
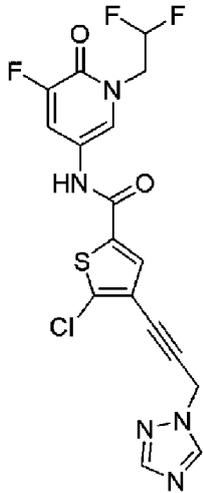
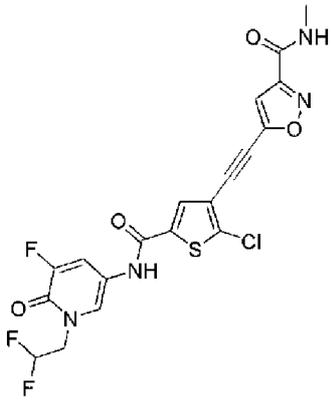
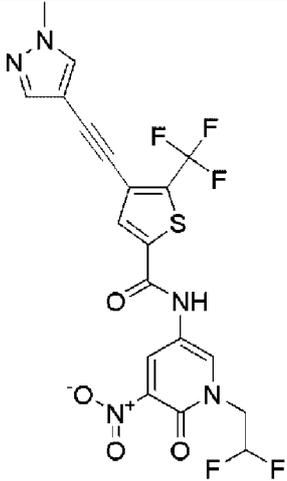
36d		442	109d		446
37d		322	110d		512
38d		322	111d		456
39d		355	112d		403

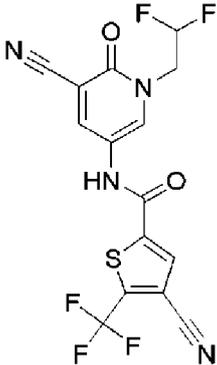
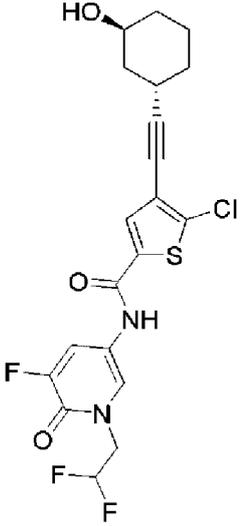
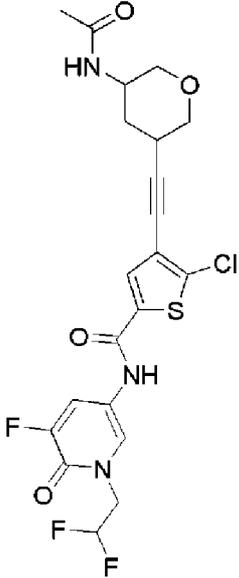
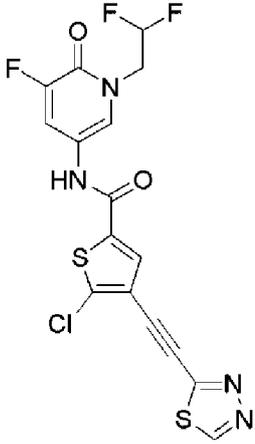
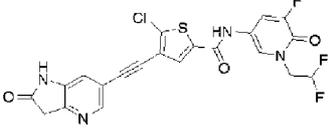
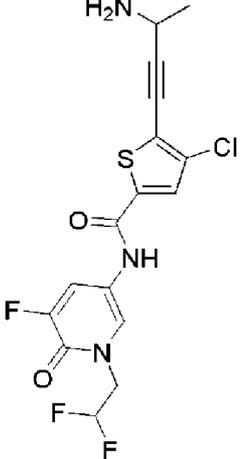
40d		395	113d		458
41d		346	114d		447
42d		346	115d		477

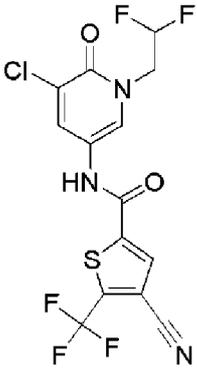
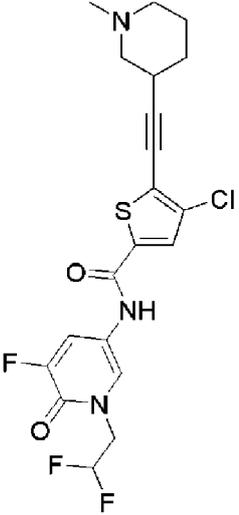
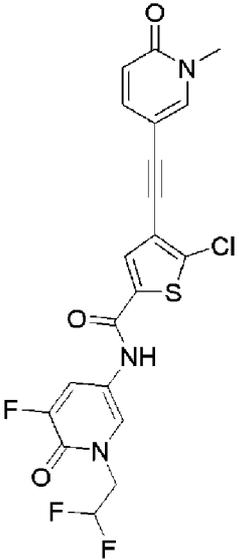
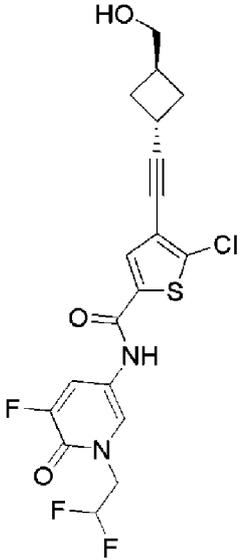
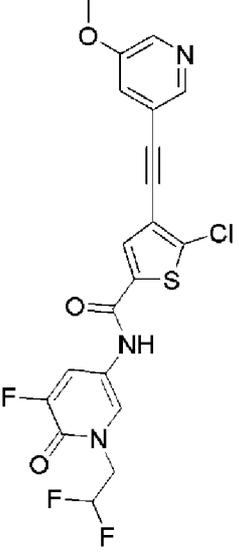
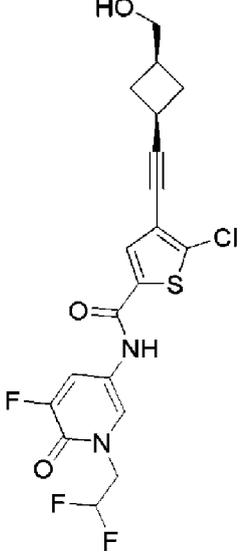
43d		313	116d		441
44d		322	117d		421
45d		440	118d		472
46d		401	119d		482

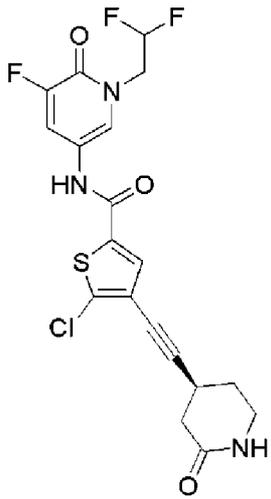
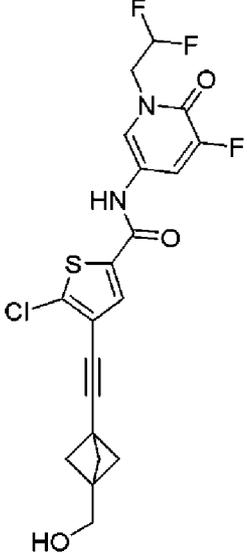
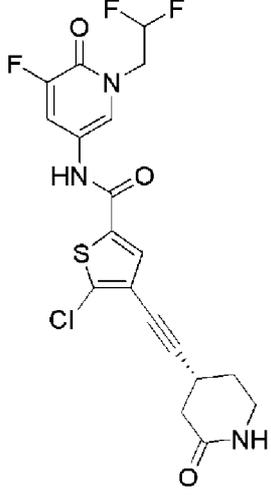
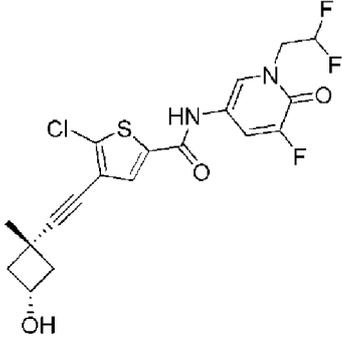
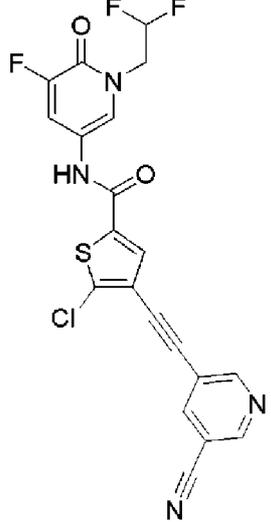
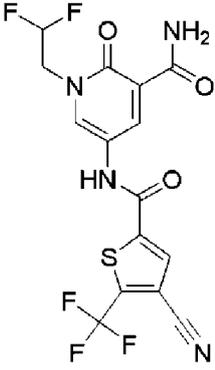
47d		435	120d		459
48d		350	121d		500
49d		385	122d		476

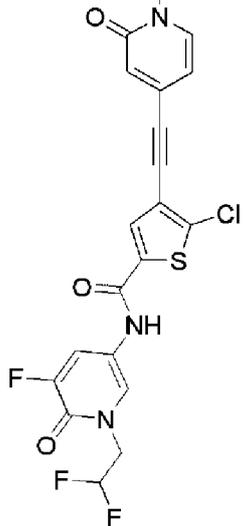
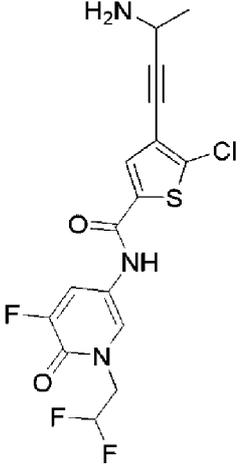
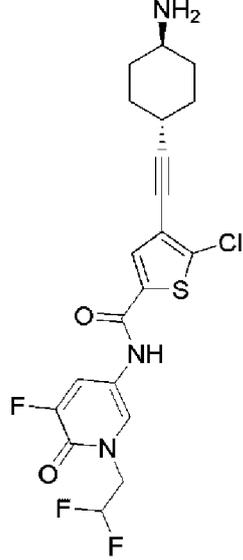
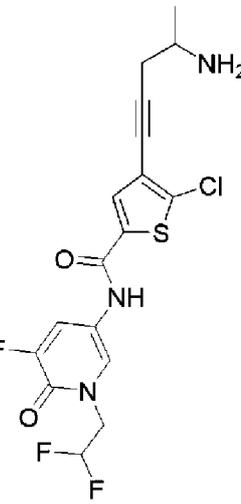
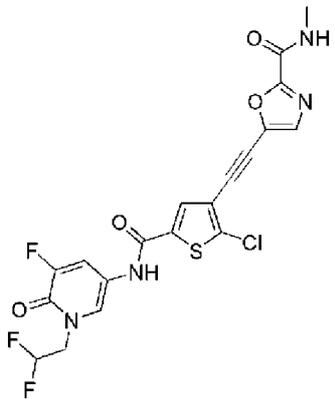
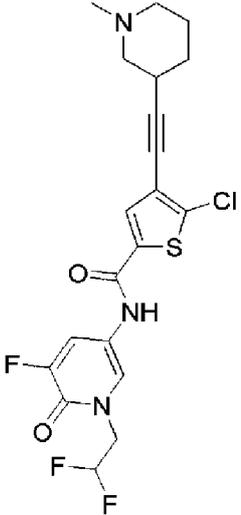
50d		383	123d		441
51d		321	124d		354
52d		391	125d		460

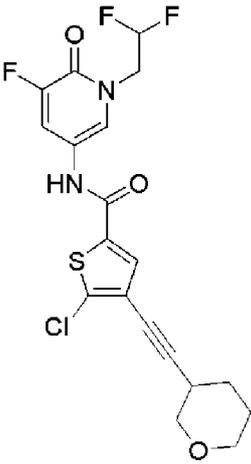
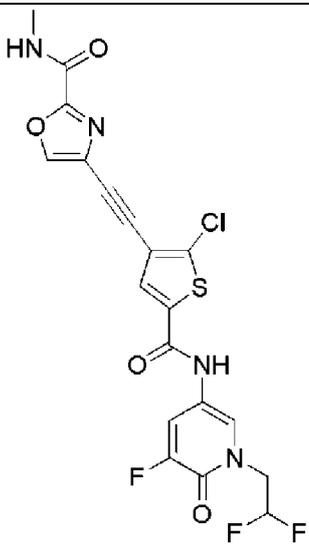
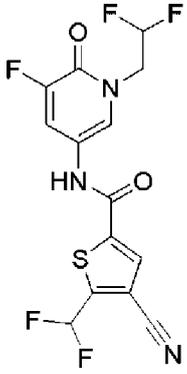
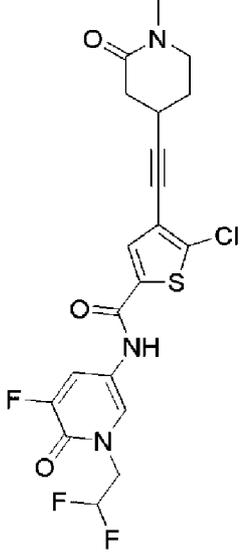
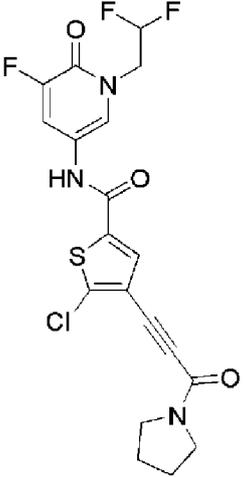
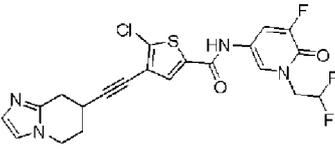
53d		438	126d		442
54d		638	127d		442
55d		485	128d		500

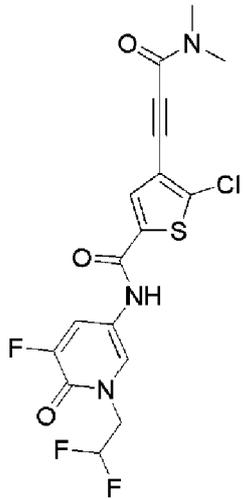
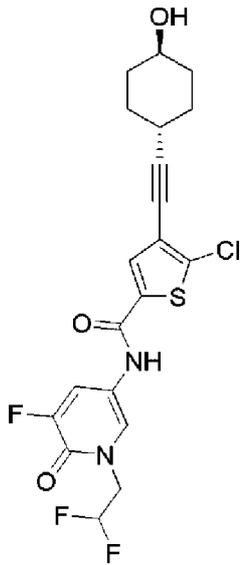
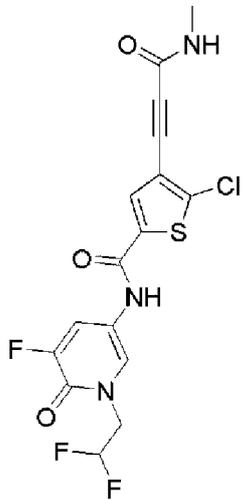
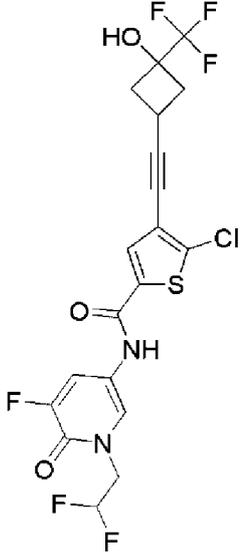
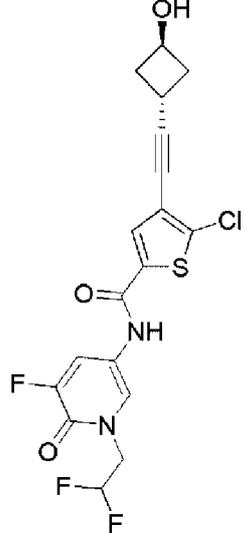
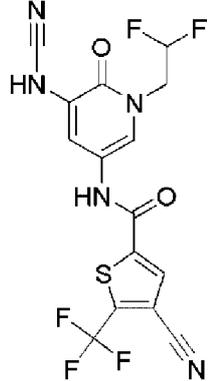
56d		403	129d		459
57d		502	130d		443
58d		493	131d		426

59d		412	132d		458
60d		468	133d		445
61d		468	134d		445

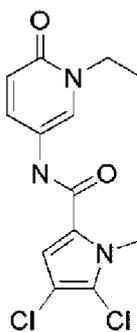
62d		458	135d		457
63d		458	136d		445
64d		463	137d		421

65d		468	138d		426
66d		458	139d		418
67d		485	140d		458

68d		445	141d		485
69d		378	142d		472
70d		458	143d		481

71d		432	144d		459
72d		418	145d		499
73d		431	146d		416

[0394] В некоторых вариантах осуществления, соединение не является:



[0395] В настоящем описании, “алкил”, “C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил” или “C₁-C₆ алкил” предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ прямых (линейных) насыщенных алифатических углеводородных групп и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленных алифатических углеводородных групп. В некоторых вариантах осуществления, C₁-C₆ алкил предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкильных групп. Примеры алкила включают группы, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограниченные ими, метил, этил, н-пропил, и-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

[0396] В определенных вариантах осуществления, прямой или разветвленный алкил имеет шесть или меньше атомов углерода (*например*, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи) и в другом варианте осуществления, прямой или разветвленный алкил имеет четыре или меньше атомов углерода.

[0397] В настоящем описании, термин “циклоалкил” относится к насыщенной или ненасыщенной не ароматической углеводородной моно- или мультикольцевой (например, конденсированному, мостиковому или спиро кольцу) системе, имеющей 3 - 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогетил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. Мостиковые кольца также включены в определение циклоалкила, включая, например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан и [4.4.0] бициклодекан и [2.2.2] бициклооктан. Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода соединяют два не соседних атома углерода. В одном варианте осуществления, мостиковые кольца содержат один или два атома углерода. Отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике. Также включены конденсированные (*например*, тетрагидронафтил) и спиро-кольца.

[0398] В настоящем описании, термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенным или ненасыщенным не ароматическим 3-8-членным моноциклическим, 7-12-членным бициклическим (конденсированным, мостиковым или спироциклическим) или 11-

14-членным трициклическим кольцам (конденсированным, мостиковым или спиро кольцам), имеющим один или несколько гетероатомов (например, O, N, S, P или Se), например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, 1-оксаспиро[4,5]деканил, 1-азаспиро[4,5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-азаспиро[4,5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4,5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил и подобные. В случае мультициклических не ароматических колец, только одной из колец должно быть не ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидроиндолил, бензо[d][1,3]диоксолил, [1,3]диоксолло[4,5-b]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидромидазо[1,2-a]пиперазинил и 4,5,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пирролил).

[0399] Термин “незамещенный или замещенный алкил” относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного скелета. такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламиникарбонил, диалкиламиникарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио,

арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, аминосульфонил, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, циклоалкил, гетероциклил, алкиларил или ароматическую или гетероароматическую группу (т.е., арил или гетероарил).

[0400] “Алкенил” включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат, по меньшей мере, одну двойную связь. В некоторых вариантах осуществления термин «алкенил» включает алкенильные группы с прямой цепью (*например*, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы.

[0401] В определенных вариантах осуществления, прямая или разветвленная алкенильная группа имеет шесть или меньше атомов углерода в своем скелете (*например*, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин “C₂-C₆” включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин “C₃-C₆” включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[0402] Термин “незамещенный или замещенный алкенил” относится к не замещенному алкенилу или алкенилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфатов, алкилсульфинил, сульфонато, аминосульфонил, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, циклоалкил, гетероциклил, алкиларил или ароматическую или гетероароматическую группу (т.е., арил или гетероарил).

[0403] “Алкинил” включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат, по меньшей мере, одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления «алкинил» включает алкинильные группы с прямой цепью (*например*, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В определенных вариантах осуществления, алкинильная группа с прямой или

разветвленной цепью имеет шесть или меньше атомов углерода в ее скелете (*например*, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин “C₂-C₆” включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин “C₃-C₆” включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. В настоящем описании, “C₂-C₆ алкениленовый линкер” или “C₂-C₆ алкиниленовый линкер” предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ цепи (линейной или разветвленной) двухвалентных алифатических углеводородных групп. В некоторых вариантах осуществления, C₂-C₆ алкениленовый линкер предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкениленовых линкерных групп.

[0404] Термин “незамещенный или замещенный алкинил” относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, аминосульфонил, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, циклоалкил, гетероциклил, алкиларил или ароматическую или гетероароматическую группу (т.е., арил или гетероарил).

[0405] Другие незамещенные или замещенные группы (такие как незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные группы, так и группы, имеющие один или несколько из обозначенных заместителей. В некоторых вариантах осуществления, замещенный гетероциклоалкил, циклоалкил, арил или гетероарил включает такие, которые замещены одной или несколькими алкильными группами, такими как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидинил. В некоторых вариантах осуществления, замещенный гетероциклоалкил, циклоалкил, арил или гетероарил включает такие, которые замещены одной или несколькими оксогруппами, такими как тиазол-2-онил, пирролидин-3-онил, пиперидин-2-онил, морфолин-3-онил, пиридин-2(3H)-онил, пиридин-3(4H)-онил, пиридин-4(3H)-онил, пиридазин-3(4H)-онил, дигидро-2H-пиран-3(4H)-онил, изоиндолин-1-онил 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-онил и 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-

онил.

[0406] «Арил» включает группы с ароматичностью, включая «сопряженные» или полициклические системы с одним или несколькими ароматическими кольцами, и не содержит гетероатомы в кольцевой структуре. Примеры включают фенил, нафталинил и т. д.

[0407] «Гетероарильными» группами являются арильные группы, как определено выше, за исключением наличия от одного до четырех гетероатомов в кольцевой структуре, и они могут также называться «арилгетероциклы» или «гетероароматические соединения». В настоящем описании термин «гетероарил» предназначен для включения стабильного 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического ароматического гетероциклического кольца, которое состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, *например*, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов или, *например*, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещен или не замещен (*m.e.*, N или NR где R является H или другими заместителями, как определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (*m.e.*, N→O и S(O)_p, где p = 1 или 2). Необходимо отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1.

[0408] Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и подобные.

[0409] Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают мультициклические арильные и гетероарильные группы, *например*, трициклические, бициклические, *например*, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, дезапурин, индолизин, индазол, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 1H-бензо[d]имидазол.

[0410] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях кольца (например, на образующем кольцо углероде или гетероатоме, таком как N) заместителями, описанными выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксиллом, алкокси, алкилкарбониллокси, арилкарбониллокси, алкоксикарбониллокси, арилоксикарбониллокси, карбоксилатом, алкилкарбониллом, алкиламинокарбониллом, аралкиламинокарбониллом, алкениламинокарбониллом, алкилкарбониллом, арилкарбониллом, аралкилкарбониллом, алкенилкарбониллом, алкоксикарбониллом, аминокарбониллом, алкилтиокарбониллом, фосфатом, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино,

диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфonato, аминосульфонилом, алкилсульфонилом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическую или гетероароматическую группу (т.е., арил или гетероарилом). Арильные и гетероарильные группы также могут быть конденсированы или объединены мостиком с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием мультициклической системы (*например*, татралин, метилендиоксифенил, такой как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

[0411] Как описано в настоящем документе, соединения заявки могут необязательно быть замещенными одним или несколькими заместителями, такими как в целом показаны выше, или представленными конкретными классами, подклассами и видами заявки. Следует понимать, что фраза «незамещенный или замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, относится к замещению водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, незамещенная или замещенная группа может иметь заместитель в замещаемом положении группы, и когда более одного положения в любой данной структуре могут быть замещенными более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом положении. Термин "незамещенный или замещенный", "незамещенный или замещенный алкил", "незамещенный или замещенный алкенил", "незамещенный или замещенный алкинил", "незамещенный или замещенный циклоалкил", "незамещенный или замещенный циклоалкенил", "незамещенный или замещенный арил", "незамещенный или замещенный гетероарил", "незамещенный или замещенный аралкил", "незамещенный или замещенный гетероаралкил", "незамещенный или замещенный гетероциклоалкил", "необязательно замещенный", "необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкенил", "необязательно замещенный алкинил", "необязательно замещенный циклоалкил", "необязательно замещенный циклоалкенил", "необязательно замещенный арил", "необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный аралкил", "необязательно замещенный гетероаралкил", "необязательно замещенный гетероциклоалкил" и любая другая необязательно замещенная и/или любая другая незамещенная или замещенная группа в настоящем описании, относятся к группам, которые необязательно замещены и/или замещены или незамещены путем независимого замещения одного, двух, трех или более их атомов водорода заместителями, включающим,

но не ограниченными ими:

-F, -Cl, -Br, -I, -OH, защищенный гидроксильный, -NO₂, -CN, -NH₂, защищенный аминный, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -

гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксизтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил.

[0412] Термин «замещенный» в настоящем описании означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме замещены выбором из указанных групп, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышаетя и что замещение дает стабильное соединение. Когда заместителем является оксо или кето (*m.e.*, =O), тогда замещаются 2 атома водорода на атоме. Кето заместители не присутствуют в ароматических группах. Двойные связи колец, в настоящем описании, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (*например*, C=C, C=N или N=N). «Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и состава в эффективный терапевтический агент.

[0413] Термин “необязательно замещенный” в настоящем описании означает отсутствие замещения (*например*, никакой из одного или нескольких атомов водорода в обозначенной переменной не замещен какой-либо другой группой) или замещение (*например*, один или несколько атомов водорода в обозначенной переменной замещается подходящей группой при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышаетя и что замещение дает стабильное соединение).

[0414] Любой из заместителей на соединениях или группах, определенных в настоящем документе, может быть дополнительно замещен, как описано в настоящем документе, на соединениях или группах, составляющих эти заместители. *Например*, алкильный заместитель в любой группе может быть «замещенным алкилом», как описано в настоящем документе.

[0415] Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации дают стабильные соединения.

[0416] Когда любая переменная (*например*, R) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, если показано, что группа замещена 0-2 группами R, тогда группа может

необязательно быть замещенной до двух группами R, и R в каждом случае выбирается независимо из определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации дают стабильные соединения.

[0417] Термин “гидрокси” или “гидроксил” включают группы с -ОН или -О-.

[0418] В настоящем описании, “гало” или “галоген” относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин “пергалогенированный” в общем относится к группе, где все атомы водорода замещены атомами галогена. Термин “галоалкил” или “галоалкоксил” относится к алкилу или алкоксилу, замещенным одним или несколькими атомами галогена.

[0419] В настоящем описании, “нитро” означает группу формулы -NO₂.

[0420] Термин «карбонил» включает соединения и группы, которые содержат углерод, связанный двойной связью с атомом кислорода. Примеры групп, содержащих карбонил, включают, но не ограничены ими, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т.д. Карбонильные группы могут быть дополнительно замещены так, чтобы включать, например, алкилкарбонил, арилкарбонил или аминокарбонил.

[0421] Термин «алкилкарбонил» относится к соединениям и группам, которые содержат алкильную группу, связанную с карбонилем (т.е. углероду, соединенному двойной связью с атомом кислорода). Термин включает соединения, где алкильная группа, связанная с карбонилем, может быть дополнительно замещена.

[0422] Термин «аминокарбонил» включает соединения или группы, содержащие атом азота, связанный с углеродом карбонильной группы. Термин включает группы «алкиламинокарбонил» и «диалкиламинокарбонил», которые включают алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с атомом азота, который связан с углеродом карбонильной группы. Он также включает «ариламинокарбонильные» группы, которые включают арильные или гетероарильные группы, связанные с атомом азота, который связан с углеродом карбонильной группы. Термины «алкиламинокарбонил», «алкениламинокарбонил», «алкиниламинокарбонил» и «ариламинокарбонил» включают группы, в которых алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные группы, соответственно, связаны с атомом азота, который, в свою очередь, связан с углеродом карбонильной группы. Заместители в аминокарбонильных группах могут быть дополнительно замещены.

[0423] Термин “карбоксил” относится к -COOH или его C₁-C₆ алкиловому эфиру.

[0424] Термин “алкокси” или “алкоксил” включают замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, но не

ограничены ими, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси группы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещенными группами, такими как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, аминосульфонил, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или гетероароматические группы (т.е., арил или гетероарил). Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[0425] Термин «арилокси» или «арилоксил» включает замещенные и незамещенные арильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода, где арил такой, как определен в настоящем документе. Примеры арилоксигрупп включают, но не ограничены ими, фенокси и нафтокси.

[0426] Термин “алкилсульфонил” включает соединения и группы, которые содержат алкильную группу, соединенную одинарной связью с сульфонильной группой (т.е., атомом серы, соединенным двойными связями с двумя атомами кислорода). Примеры алкилсульфонильных групп включают, но не ограничены ими, метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, и-пропилсульфонил, н-бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, трет-бутилсульфонил, н-пентилсульфонил, втор-пентилсульфонил и н-гексилсульфонил. Алкилсульфонильными группами могут быть замещенные группы, такие как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, карбоновая кислота, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, аминосульфонил, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или гетероароматические группы.

[0427] В настоящем описании, “амин” или “амино” относится к $-NH_2$. Аминогруппы могут быть дополнительно замещены так, чтобы включать, например алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино. “Алкиламино” включает группы соединений, где азот из $-NH_2$ связан с, по меньшей мере, одной алкильной группой. Примеры алкиламиногрупп включают бензиламино, метиламино, этиламино, фенэтиламино и т.д. “Диалкиламино” включает группы, где азот из $-NH_2$ связан с двумя алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают, но не ограничены ими, диметиламино и диэтиламино. “Ариламино” и “диариламино” включают группы, где азот связан с, по меньшей мере, одной или двумя арильными группами, соответственно. “Аминоарил” и “аминоарилокси” относятся к арилу и арилокси, замещенным амино. “Алкилариламино”, “алкиламиноарил” или “ариламиноалкил” относится к аминогруппе, которая связана с, по меньшей мере, одной алкильной группой и, по меньшей мере, одной арильной группой. “Алкаминоалкил” относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой. “Ациламино” включает группы, где азот связан с ацильной группой. Примеры ациламино включают, но не ограничены ими, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо группы.

[0428] Термин «аминосульфонил» включает соединения и группы, которые содержат аминогруппу, связанную одинарной связью с сульфонильной группой (т.е. атомом серы, связанным двойными связями с двумя атомами кислорода). Термин включает «алкиламиносульфонильную» или «диалкиламиносульфонильную» группы, которые включают алкильную, алкенильную или алкинильную группы, связанные с атомом азота, который связан с серой сульфонильной группы. Он также включает «ариламиносульфонильные» группы, которые включают арильные или гетероарильные группы, связанные с атомом азота, который связан с серой сульфонильной группы.

[0429] “Циано” или “нитрил” относится к группе $-CN$.

[0430] Соединения настоящего описания, которые содержат атомы азота, могут быть превращены в N-оксиды обработкой окисляющим агентом (например, 3-хлорпероксибензойной кислотой (мХПБК) и/или перекисями водорода) для получения других соединений настоящего описания. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, когда это позволено валентностью и структурой, включают и показанное соединение и его N-оксидное производное (что может быть обозначено как $N \rightarrow O$ или $N^+ - O^-$). Более того, в других случаях, атомы азота в соединениях настоящего описания могут быть превращены в N-гидрокси или N-алкокси соединения. В некоторых вариантах осуществления, N-гидрокси соединения могут быть получены

окислением исходного амина окисляющим агентом, таким как мХПБК. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, когда это позволено валентностью и структурой, включают и показанное соединение и его N-гидрокси (*m.e.*, N-OH) и N-алкокси (*m.e.*, N-OR, где R является замещенным или незамещенным C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкенилом, C₁-C₆ алкинилом, 3-14-членным карбоциклом или 3-14-членным гетероциклом) производные.

[0431] В настоящем описании структурная формула соединения представляет собой определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но настоящее описание включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и подобные, понимая, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности. Кроме того, для соединений, представленных формулой, может присутствовать кристаллический полиморфизм. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или их ангидрид или гидрат включены в объем настоящего описания.

[0432] «Изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереоизомерами», а стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

[0433] Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называется «хиральным центром».

[0434] «Хиральный изомер» означает соединение с, по меньшей мере, одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде индивидуального диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с *Sequence Rule of Cahn, Ingold и Prelog*. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn и Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London),

612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[0435] «Геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклоалкила). Эти конфигурации различаются в своих названиях приставками цис и транс или Z и E, которые указывают, что группы находятся на одной или противоположных сторонах двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[0436] Следует понимать, что соединения настоящего описания могут быть изображены как различные хиральные изомеры или геометрические изомеры. Также следует понимать, что, когда соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, все изомерные формы предназначены для включения в объем настоящего описания, и название соединений не исключает никаких изомерных форм, при этом следует понимать, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

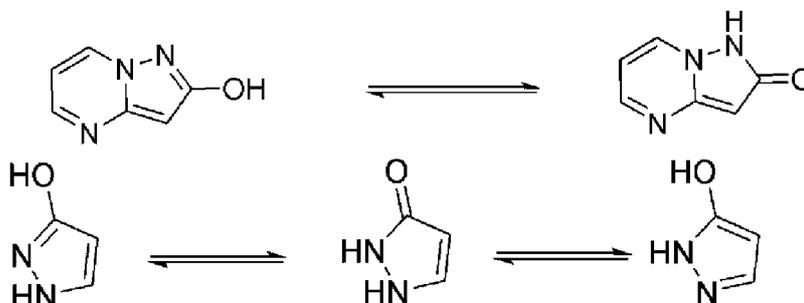
[0437] Кроме того, структуры и другие соединения, обсуждаемые в этом описании, включают все их атроповые изомеры, при этом следует понимать, что не все атроповые изомеры могут иметь одинаковый уровень активности. «Атроповые изомеры» представляют собой тип стереоизомеров, в которых атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атроповые изомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атроповые изомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате недавних достижений в методах хроматографии стало возможным разделить смеси двух атроповых изомеров в отдельных случаях.

[0438] «Таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют как смесь таутомеров в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые являются взаимопревращаемыми за счет таутомеризации, называется таутомерией.

[0439] Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. В кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцо-цепь возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле, чтобы дать ей

циклическую (кольцевую) форму, как показано глюкозой.

[0440] Обычными таутомерными парами являются: кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, таутомерия амид-имидокислота в гетероциклических кольцах (*например*, в азотистых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), имин-енамин и енамин-енамин. Примеры таутомерии лактам-лактим показаны ниже.



[0441] Следует понимать, что соединения настоящего описания могут быть изображены как разные таутомеры. Также следует понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы предназначены для включения в объем настоящего описания, и название соединений не исключает какую-либо форму таутомера. Понятно, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

[0442] Соединения любой формулы, описанные здесь, включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, если применимо. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (*например*, амино) на замещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глютарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (*например*, трифторацетат). Термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогичным образом, соль также может образовываться между катионом и отрицательно заряженной группой (*например*, карбоксилатом) на замещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные бензольные соединения также включают соли, содержащие атомы четвертичного азота.

[0443] Кроме того, соединения настоящего описания, *например*, соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры

сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

[0444] «Сольват» означает формы с добавлением растворителя, которые содержат стехиометрические или не стехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию улавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя, таким образом, сольват. Если растворителем является вода, полученным сольватом является гидрат; и если растворителем является спирт, полученным сольватом является алкогольат. Гидраты образуются путем объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O .

[0445] Настоящее раскрытие предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[0446] В настоящем описании выражения «один или несколько из А, В или С», «один или несколько А, В или С», «один или несколько из А, В и С», «один или несколько А, В и С», «выбран из группы, состоящей из А, В и С», «выбран из А, В и С» и подобные используются взаимозаменяемо, и все они относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, т.е. одного или нескольких А, одного или нескольких В, одного или нескольких С или любой их комбинации, если не указано иное.

Фармацевтические составы

[0447] В описании также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение описания или его фармацевтически приемлемые соли и один или несколько других терапевтических агентов, раскрытых в данном документе, смешанные с фармацевтически подходящими носителями или эксципиентами в дозах для лечения или профилактики заболевания или состояния, как описано в данном документе. Фармацевтические композиции описания также можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами или терапевтическими режимами одновременно, последовательно или поочередно.

[0448] Смеси композиций описания также можно вводить пациенту в виде простой смеси или в подходящим образом составленных фармацевтических композициях. Например, некоторые аспекты описания к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу соединения описания или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, энантиомера или стереоизомера; один или несколько других терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[0449] «Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения описания в форме, подходящей для введения субъекту. Каждый из соединения описания и одного или нескольких других терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, могут быть составлены индивидуально или в нескольких фармацевтических композициях в любых комбинациях активных ингредиентов. Соответственно, один или несколько способов введения могут быть правильно выбраны в зависимости от лекарственной формы каждой фармацевтической композиции. Альтернативно, соединение описания и один или несколько других терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, могут быть составлены в виде одной фармацевтической композиции.

[0450] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в массе или в стандартной дозированной форме. Стандартной дозированной формой является любая из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного введения, таблетку, одиночный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (*например*, состав раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалист в данной области поймет, что иногда необходимо вносить обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также зависит от пути введения. Рассматривается множество путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, внутривезикулярный, интратекальный, интраназальный и подобные. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему описанию включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В некоторых вариантах осуществления, активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[0451] В настоящем описании фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

[0452] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который

полезен при приготовлении фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения, и включает эксципиент, который приемлем для использования в ветеринарии, а также в фармацевтических целях для человека. «Фармацевтически приемлемый эксципиент», используемый в описании и формуле изобретения, включает и один, и более чем один такой эксципиент.

[0453] Фармацевтическая композиция по описанию составлена таким образом, чтобы она соответствовало предполагаемому пути введения. Примеры путей введения включают парентеральное (*например*, внутривенное, внутривожное, подкожное), пероральное (*например*, ингаляционное), трансдермальное (местное) и чрезслизистое введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутривожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. рН можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Препарат для парентерального введения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для многократных доз из стекла или пластика.

[0454] Композицию по описанию можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, которые в настоящее время используются для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения рака, соединение по описанию может вводиться непосредственно в опухоль, вводиться в кровоток или полости тела или приниматься перорально или наноситься через кожу пластырями. Выбранная доза должна быть достаточной для проведения эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Статус болезненного состояния (*например*, рак, предраковое состояние и подобные) и здоровье пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время и в течение разумного периода после лечения.

[0455] Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем описании относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или предотвращения идентифицированного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть

определен любым аналитическим способом, известным в данной области. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и состояния здоровья человека; характера и степени заболевания; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждения клинициста. В некоторых аспектах заболеванием или состоянием, требующим лечения, является рак. В некоторых аспектах, заболеванием или состоянием, требующим лечения, является расстройство пролиферации клеток.

[0456] В определенных вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество каждого фармацевтического агента, используемого в комбинации, будет ниже при использовании в комбинации по сравнению с монотерапией каждым агентом отдельно. Такое пониженное терапевтически эффективное количество может позволить снизить токсичность терапевтического режима.

[0457] Для любого соединения, терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо анализами клеточных культур, например, опухолевых клеток, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животная модель также может быть использована для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Таковую информацию затем можно использовать для определения полезных доз и путей введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или на экспериментальных животных, *например*, ED₅₀ (терапевтически эффективная доза у 50% популяции) и LD₅₀ (летальная доза для 50% популяции). Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может выражаться как соотношение, LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительны фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0458] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активного агента или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, диету, время и частоту приема, комбинацию лекарственных средств, реакции чувствительности и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-

4 дня, каждую неделю или один раз каждые две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава.

[0459] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по описанию, могут быть изготовлены общеизвестным способом, например, с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Конечно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[0460] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (где водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL[®] (BASF, Parsippany, N.J.) или физиологический раствор с фосфатным буфером (ФРФБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия таких микроорганизмов, как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем нанесения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращения действия микроорганизмов можно достичь с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит и хлорид натрия. Длительная абсорбция инъекционных композиций может быть обеспечена включением в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0461] Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены введением активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, если требуется, с последующей

стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят введением активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые дают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного желаемого ингредиента из его предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

[0462] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Их можно заключать в желатиновые капсулы или прессовать в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения, активное соединение может быть введено с эксципиентами и использоваться в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, где соединение в жидком носителе применяют перорально, полощут рот, сплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адьювантные материалы могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантная камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Стеротес; глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; подслащивающий агент, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0463] Для введения ингаляцией соединения доставляются в форме аэрозольного спрея из контейнера или дозатора под давлением, который содержит подходящий пропеллент, *например*, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

[0464] Системное введение также может осуществляться чрезслизистым или трансдермальным путем. Для чрезслизистого или трансдермального введения в составе используются пенетранты, подходящие для проницаемого барьера. Такие пенетранты обычно известны в данной области и включают, например, для чрезслизистого введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Чрезслизистое введение можно осуществить с помощью назальных спреев или суппозиторий. Для трансдермального введения активные соединения включают в состав мазей, бальзамов, гелей или кремов, как в общем известно в данной области.

[0465] Активные соединения могут быть получены с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полиомолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалистам в данной области. Материалы также могут быть коммерчески получены от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, направленные на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно приготовить способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

[0466] Особенно преимущественно составлять композиции для перорального или парентерального введения в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Стандартная дозированная форма в настоящем описании относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; где каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное на достижение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для описания стандартных дозированных форм диктуется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

[0467] В терапевтических применениях дозировки антагонистов SMARCA2 (например, ингибиторов), описанных в настоящем документе, других терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, композиций, содержащих раскрытое соединение и один или несколько других терапевтических агентов, или фармацевтических композиций, используемых в соответствии с описанием, варьируются в зависимости от агента, возраста, массы тела и клинического состояния реципиента, а также опыта и мнения клинициста или практикующего врача, назначающего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. Как правило, доза должна быть достаточной для того, чтобы привести к замедлению и, предпочтительно, к регрессу роста опухолей, а также, предпочтительно, к полной регрессии рака. Дозы могут варьироваться от примерно 0,01 мг/кг в сутки до примерно 5000 мг/кг в сутки. В некоторых аспектах, дозы могут варьироваться от примерно 1 мг/кг в сутки до примерно 1000 мг/кг в сутки. В некоторых

аспектах, доза будет составлять от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 50 г/сутки; примерно от 0,1 мг/сутки до примерно 25 г/сутки; примерно от 0,1 мг/сутки до примерно 10 г/сутки; примерно от 0,1 мг до примерно 3 г/сутки; или от примерно 0,1 мг до примерно 1 г/сутки, одной, несколькими поделенными или непрерывными дозами (которые могут быть скорректированы по массе тела в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах пациента). Эффективным количеством фармацевтического агента является такое количество, которое обеспечивает объективно идентифицируемое улучшение, отмеченное клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регресс опухоли у пациента может быть измерен относительно диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли свидетельствует о регрессе. На регресс также указывает отсутствие рецидива опухоли после прекращения лечения. В настоящем описании термин «эффективный способ дозирования» относится к количеству активного соединения, обеспечивающему желаемый биологический эффект в субъекте или клетке.

[0468] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

[0469] Композиции по описанию способна дополнительно образовывать соли. Композиции по описанию способна образовывать более одной соли на молекулу, например, моно-, -ди, три-. Все эти формы также входят в объем заявленного изобретения.

[0470] В настоящем описании «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным соединений по описанию, где исходное соединение модифицируется путем получения его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, двухосновной карбоновой, углекислоты, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этансульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниновой, гексилрезорциновой, гидрабиаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, иодоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтоиновой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной,

метансульфоновой, напсилевой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и обычно встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[0471] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексаноевую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксибензоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Описание также включает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещают ионом металла, *например*, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и подобные.

[0472] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) одной и той же соли.

[0473] «Фармацевтически приемлемая соль» включают и кислотно- и основно-аддитивные соли.

[0474] «Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или другим образом нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота,

глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомаляновая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, оксалиновая кислота, пальмитиновая кислота, паминовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, / толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и подобные.

[0475] «Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или другим образом нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и подобные. Например, неорганические соли включают, но не ограничены ими, соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминных смол и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и подобные. Примеры используемых органических оснований в конкретных вариантах осуществления включают изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

[0476] Композиция по описанию также может быть получена в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональная группа карбоксильной кислоты в соединении может быть превращена в ее соответствующий сложный эфир, *например*, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовая группа в соединении может быть превращена в

соответствующий сложный эфир, *например*, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[0477] Композиция или ее фармацевтически приемлемые соли или сольваты вводятся перорально, назально, трансдермально, пульмонарно, ингаляционно, буккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально. Специалист в данной области поймет преимущества определенных путей введения.

[0478] Режим дозирования с использованием соединений выбирается в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; почечную и печеночную функцию пациента; и конкретное используемое соединение или его соль. Обычный квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки развития состояния.

[0479] Методы составления и введения описанных соединений можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли используются в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемой дозировки в диапазоне, описанном здесь.

[0480] Композиция по описанию может содержать соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько других терапевтических агентов, или их фармацевтически приемлемую соль. Описание также предусматривает введение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли в виде совместного препарата или в отдельных препаратах, где введение препаратов осуществляется одновременно, последовательно или поочередно. В определенных вариантах осуществления, другие терапевтические агенты могут представлять собой агент, который признан в данной области техники полезным для лечения заболевания или состояния, которое лечат с помощью композиции по описанию. В некоторых вариантах осуществления, другой

терапевтический агент может быть агентом, который не известен в данной области как полезный для лечения заболевания или состояния, излечиваемого композицией по описанию. В некоторых аспектах, другой терапевтический агент может быть агентом, который придает полезные свойства композиции по описанию (например, агентом, влияющим на вязкость композиции). Полезные свойства композиции по описанию включают, но не ограничиваются ими, фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие, возникающее в результате комбинации соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE)) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких других терапевтических агентов.

[0481] Изложенные ниже терапевтические агенты предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения. Раскрытие включает, по меньшей мере, еще один терапевтический агент, выбранный из приведенных ниже списков. Раскрытие может включать более одного другого терапевтического агента, например, два, три, четыре или пять других терапевтических агентов, так что композиция по описанию может выполнять предполагаемую функцию.

[0482] В некоторых вариантах осуществления, другим терапевтическим агентом является противораковый агент. В некоторых вариантах осуществления, противораковым агентом является соединение, которое воздействует на гистоновые модификации, такое как HDAC ингибитор (такой как Zolinza® или Farydak®). В определенных вариантах осуществления, противораковый агент выбирают из группы, состоящей из химиотерапевтических агентов (таких как 2CdA, 5-FU, 6-Меркаптопурин, 6-TG, Абрахане™, Accutane®, Актиномицин-D, Adriamycin®, Alimta®, Alkeran®, политрансретиноевая кислота, аметоптерин, Ara-C, Азацитадин, BCNU, Blenoxane®, Camptosar®, CeeNU®, Клофарабин, Clolar™, Цитоксан®, даунорубин гидрохлорид, Daunoxome®, Dacogen®, DIC, Doxil®, Ellence®, Eloxacin®, Emcyt®, этопозид фосфат, Etopophos®, Fludara®, FUDR®, Gemzar®, Gleevec®, гексаметилмеламин, Hycamtin®, Hydrea®, IDamycin®, Ifex®, Imbruvica®, иксабепилон, Ixempra®, L-аспарагиназа, Leukeran®, липосомальный Ara-C, L-PAM, Лисодрен, мафосфамид, Marqibo®, Matulane®, митрацин, Митомицин-C, Myleran®, Navelbine®, Neutrexin®, нилотиниб, Nipent®, азотистый иприт, Novantrone®, Oncaspar®, Panretin®, Paraplatin®, Platinol®, пролифепроспан 20 с кармустиновым имплантом, Sandostatin®, Targretin®, Tasigna®, Taxotere®, Temodar®, TESPА, Toposar®, Treanda®, Trisenox®, Valstar®, Velban®, Vidaza™, винкристин сульфат, VM 26, Xeloda® и Zanosar®); биологических агентов (таких как Альфа интерферон, Bacillus Calmette-Guerin, Веххар®, Campath®, Ergamizol®, Эрлотиниб, Herceptin®, Интерлейкин-2, Iressa®, леналидомид, Mylotarg®, Ontak®,

Pegasys®, Revlimid®, Rituxan®, Tarceva™, Thalomid®, Tykerb®, Velcade® и Zevalin™); кортикостероидов (таких как дексаметазон натрий фосфат, DeltaSone® и Delta-Cortef®); агонистов глюкокортикоидного рецептора (таких как Baycadron®, Maxidex®, Ozurdex®, Econopred®, Omnipred® или Millipred®); гормональной терапии (такой как Arimidex®, Aromasin®, Casodex®, Cytadren®, Eligard®, Eulexin®, Evista®, Faslodex®, Femara®, Halotestin®, Megace®, Nilandron®, Nolvadex®, Plenaxis™ и Zoladex®); и радиофармацевтических препаратов (таких как Iodotope®, Metastron®, Phosphocol® и Samarium SM-153); иммуномодулирующих лекарственных средств (таких как Pomalyst®, Revlimid® и Thalidomid®); ингибиторов протеасомы (таких как Kyprolis®, Ninlaro® и Velcade®); ингибиторов bcl-2 (таких как Venclexta®).

[0483] Типовые агонисты глюкокортикоидного рецептора включают, но не ограничены ими, дексаметазон (Baycadron®, Maxidex®, Ozurdex®), метилпреднизолон (Depo-Medrol®, Solu-Medrol®) или преднизолон (Econopred®, Omnipred®, Millipred®).

[0484] Типовые иммуномодулирующие лекарственные средства включают, но не ограничены ими, леналидомид (Revlimid®), помалидомид (Pomalyst®) и талидомид (Thalidomid®);

[0485] Типовые ингибиторы протеасомы включают, но не ограничены ими, бортезомиб (Velcade®), карфилзомиб (Kyprolis®) и иксазомиб (Ninlaro®).

[0486] Типовые ингибиторы Bcl-2 включают, но не ограничены ими, венетоклак (Venclexta®).

[0487] В некоторых вариантах осуществления, другим терапевтическим агентом является химиотерапевтический агент (также называемый антинеопластическим агентом или антипролиферативным агентом), выбранный из группы, включающей алкилирующий агент; антибиотик; антиметаболит; агент для детоксикации; интерферон; поликлональное или моноклональное антитело; ингибитор EGFR; ингибитор HER2; ингибитор гистондеацетилазы; гормон; митотический ингибитор; ингибитор mTOR; мультикиназный ингибитор; ингибитор серин/треонинкиназы; ингибиторы тирозинкиназы; ингибитор VEGF/VEGFR; таксан или производное таксана, ингибитор ароматазы, антрациклин, лекарственное средство, целенаправленно воздействующее на микротрубочки, лекарственное средство против отравления топоизомеразы, ингибитор молекулярной мишени или фермента (например, киназы или протеинметилтрансферазы), лекарственный аналог цитидина или любой химиотерапевтический препарат, антинеопластический или антипролиферативный агент, перечисленный в www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

[0488] Типовые алкилирующие агенты включают, но не ограничены ими, циклофосфамид (Сутоксан®; Neosar®); хлорамбуцил (Leukeran®); мелфалан (Alkeran®);

кармустин (BiCNU®); бусульфан (Busulfex®); ломустин (CeeNU®); дакарбазин (DTIC-Dome®); оксалиплатин (Eloxatin®); кармустин (Gliadel®); ифосфамид (Ifex®); мехлоретамин (Mustargen); бусульфан (Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); цисплатин (CDDP®; Platinol®); темозоломид (Temodar®); тиотепа (Thioplex®); бендамустин (Treanda®); или стрептозоцин (Zanosar®).

[0489] Типовые антибиотики включают, но не ограничены ими, доксорубин (Adriamycin®); доксорубин липосомный (Doxil®); митоксантрон (Novantrone®); блеомицин (Blenoxane®); даунорубин (Cerubidine®); даунорубин липосомный (Daunoxome®); дактиномицин (Cosmegen®); эпирубин (Ellence®); идарубин (IDamycin®); пликамицин (Mithracin®); митомицин (Mutamycin®); пентостатин (Nipent®); или валрубин (Valstar®).

[0490] Типовые антиметаболиты включают, но не ограничены ими, фторурацил (Adrucil®); капецитабин (Xeloda®); гидроксимочевну (Hydrea®); меркаптопурин (Purinethol®); пеметрексед (Alimta); флударабин (Fludara®); неларабин (Agranon®); кладрибин (Cladribine Novaplus®); клофарабин (Clolar®); цитарабин (Cytosar-U®); децитабин (Dacogen®); цитарабин липосомный (DepoCyt®); гидроксимочевину (Droxia®); пралатрексат (Folotyп®); флоксуридин (FUDR®); гемцитабин (Gemzar®); кладрибин (Leustatin®); флударабин (Oforta®); метотрексат (MTX®; Rheumatrex®); метотрексат (Trexall®); тиогуанин (Tabloid®); TS-1 или цитарабин (Tarabine PFS®).

[0491] Типовые детоксифицирующие агенты включают, но не ограничены ими, амифостин (Ethyol®) или месна (Mesnex®).

[0492] Типовые интерфероны включают, но не ограничены ими, интерферон альфа-2b (Intron A®) или интерферон альфа-2a (Roferon-A®).

[0493] Типовые поликлональные или моноклональные антитела включают, но не ограничены ими, трастузумаб (Herceptin®); офатумумаб (Arzerra®); бевацизумаб (Avastin®); ритуксимаб (Rituxan®); цетуксимаб (Erbix®); панитумумаб (Vectibix®); тозитумомаб/йод131 тозитумомаб (Bexxar®); адемтузумаб (Campath®); ибритумомаб (Zevalin®; In-111®; Y-90 Zevalin®); гемтузумаб (Mylotarg®); экулизумаб (Soliris®) или деносумаб.

[0494] Типовые ингибиторы EGFR включают, но не ограничены ими, гефитиниб (Iressa); лапатиниб (Tykerb®); цетуксимаб (Erbix®); эрлотиниб (Tarceva®); панитумумаб (Vectibix®); PKI-166; канертиниб (CI-1033); матузумаб (Emd7200) или ЕКВ-569.

[0495] Типовые ингибиторы HER2 включают, но не ограничены ими, трастузумаб (Herceptin®); лапатиниб (Tykerb®) или АС-480.

[0496] Ингибиторы гистондеацетилазы включают, но не ограничены ими,

вориностат (Zolinza®) и панобиностат (Farydak®).

[0497] Типовые гормоны включают, но не ограничены ими, тамоксифен (Soltamox; Nolvadex®); ралоксифен (Evista®); мегестрол (Megace®); лейпролид (Lupron®; Lupron Depot®; Eligard®; Viadur®); фульвестрант (Faslodex®); летрозол (Femara®); трипторелин (Trelstar LA®; Trelstar Depot®); экземестан (Aromasin®); гoserелин (Zoladex®); бикалутамид (Casodex®); анастрозол (Arimidex®); флуоксиместрон (Androxy®; Halotestin®); медроксипрогестерон (Provera®; Depo-Provera®); эстрамустин (Emcyt®); флутамид (Eulexin®); торемифен (Fareston®); дегареликс (Firmagon®); нилутамид (Nilandron®); абареликс (Plenaxis®); или тестолактон (Teslac®).

[0498] Типовые митотические ингибиторы включают, но не ограничены ими, паклитаксел (Taxol®; Onxol®; Abraxane®); доцетаксел (Taxotere®); винкристин (Oncovin®; Vincasar PFS®); винбластин (Velban®); этопозид (Tопosar®; Etopophos®; VePesid®); тенипозид (Vumon®); иксабепилон (Ixempra®); нокадазол; эпотилол; винорелбин (Navelbine®); камптотецин (CPT); иринотекан (Camptosar®); топотекан (Nусамтин®); амсакрин или ламелларин D (LAM-D).

[0499] Типовые ингибиторы mTOR включают, но не ограничены ими, эверолимус (Afinitor®) или темсиролимус (Torisel®); рапамун, ридафоролимус; или AP23573.

[0500] Типовые VEGF/VEGFR ингибиторы включают, но не ограничены ими, бевацизумаб (Avastin®); сорафениб (Nexavar®); сунитиниб (Sutent®); ранибизумаб; пегалтаниб; или вандетиниб.

[0501] Типовые лекарственные средства, целенаправленно воздействующие на микротрубочки включают, но не ограничены ими, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, нокадазол, эпотилоны и навелбин.

[0502] Типовые лекарственные средства против отравления топоизомеразы включают, но не ограничены ими, тенипозид, этопозид, адриамицин, камптотецин, даунорубицин, дактиномицин, митоксантрон, амсакрин, эпирубицин и идарубицин.

[0503] Типовые таксаны или производные таксана включают, но не ограничены ими, паклитаксел и доцетаксол.

[0504] Типовые химиотерапевтические, антинеопластические, антипролиферативные агенты общего действия включают, но не ограничены ими, алтретамин (Hexalen); изотретиноин (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); третиноин (Vesanoid®); азацитидин (Vidaza®); бортезомиб (Velcade®) аспарагиназу (Elspar®); ибрутиниб (Imbruvica®); левамизол (Ergamisol®); митотан (Lysodren®); прокарбазин (Matulane); пегаспаргазу (Oncaspar®); денилейкин дифтитокс (Ontak®); порфимер (Photofrin®); алдеслейкин (Proleukin®); леналидомид (Revlimid®); бексаротен (Targretin®);

талидомид (Thalomid®); темсиролимус (Torisel®); окись мышьяка (Trisenox®); вертепорфин (Visudyn®); мимозин (Leucenol®); (1М тегафур - 0,4 М 5-хлор-2,4-дигидроксипиримидин - 1 М оксонат калия) или ловастатин.

[0505] В дополнительных аспектах, другой терапевтический агент является химиотерапевтическим агентом или цитокином, таким как G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

[0506] В других аспектах, другие терапевтические агенты могут быть стандартными химиотерапевтическими комбинациями, такими как, но не ограниченными ими, CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, адриамицин и 5-фторурацил), AC (адриамицин и циклофосфамид), FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), ACT или ATC (адриамицин, циклофосфамид и паклитаксел), ритуксимаб, кселода (капецитабин), цисплатин (CDDP), карбоплатин, TS-1 (тегафур, гиместат и отастат калия в соотношении 1:0,4:1), Камптотецин-11 (циклофосфан, иринотекан или Camptosar™), CHOP (циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин и преднизон или преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизон или преднизолон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), гипер-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и преднизон) или CMFP (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил и преднизон).

[0507] В других аспектах, другие терапевтические агенты могут быть ингибитором фермента, например рецепторной или нерцепторной киназой. Рецепторные и нерцепторные киназы представляют собой, например, тирозинкиназы или серин/треонинкиназы. Описанные здесь ингибиторы киназ представляют собой малые молекулы, полинуклеиновые кислоты, полипептиды или антитела.

[0508] Типовые ингибиторы киназы включают, но не ограничены ими, Бевацизуаб (направлен на VEGF), BIBW 2992 (направлен на EGFR и Erb2), Цетуксимаб/Эрбитукс (направлен на Erb1), Иматиниб/Глеевек (направлен на Vcr-Abl), Трастузумаб (направлен на Erb2), Гефитиниб/Иресса (направлен на EGFR), Ранибизумаб (направлен на VEGF), Пегаптиниб (направлен на VEGF), Эрлотиниб/Тарцева (направлен на Erb1), Нилотиниб (направлен на Vcr-Abl), Лапатиниб (направлен на Erb1 и Erb2/Her2), GW-572016/лапатиниб дитозилат (направлен на HER2/Erb2), Панитумумаб/Вектибикс (направлен на EGFR), Вандетиниб (направлен на RET/VEGFR), E7080 (множество мишеней, включая RET и VEGFR), Герцептин (направлен на HER2/Erb2), PKI-166 (направлен на EGFR), Канертиниб/CI-1033 (направлен на EGFR), Сунитиниб/SU-11464/Сутент (направлен на EGFR и FLT3), Матузумаб/Emd7200 (направлен на EGFR), ЕКВ-569 (направлен на EGFR), Zd6474 (направлен на EGFR и VEGFR), РКС-412 (направлен на VEGFR и FLT3),

Ваталаниб/Ptk787/ZK222584 (направлен на VEGFR), CEP-701 (направлен на FLT3), SU5614 (направлен на FLT3), MLN518 (направлен на FLT3), XL999 (направлен на FLT3), VX-322 (направлен на FLT3), Azd0530 (направлен на SRC), BMS-354825 (направлен на SRC), SKI-606 (направлен на SRC), CP-690 (направлен на JAK), AG-490 (направлен на JAK), WHI-P154 (направлен на JAK), WHI-P131 (направлен на JAK), сорафениб/Нексавар (направлен на RAF киназу, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , KIT, FLT-3 и RET), Дасатиниб/Сприцел (BCR/ABL и Src), AC-220 (направлен на Flt3), AC-480 (направлен на все HER белки, “panHER”), Мотесаниб дифосфат (направлен на VEGF1-3, PDGFR и c-kit), Деносумаб (направлен на RANKL, ингибирует SRC), AMG888 (направлен на HER3) и AP24534 (множество мишеней, включая Flt3).

[0509] Типовые ингибиторы серин/треонинкиназы включают, но не ограничены ими, Рапамун (направлен на mTOR/FRAP1), Дефоролимус (направлен на mTOR), Цертикан/Эверолимус (направлен на mTOR/FRAP1), AP23573 (направлен на mTOR/FRAP1), Эрил/Фазудил гидрохлорид (направлен на RHO), Флавопиридол (направлен на CDK), Селициклиб/CYC202/Росковитрин (направлен на CDK), SNS-032/BMS-387032 (направлен на CDK), Рубоксистаурин (направлен на PKC), Pkc412 (направлен на PKC), Бриостатин (направлен на PKC), KAI-9803 (направлен на PKC), SF1126 (направлен на PI3K), VX-680 (направлен на Авроракиназу), Azd1152 (направлен на Авроракиназу), Аггу-142886/AZD-6244 (направлен на MAP/MEK), SCIO-469 (направлен на MAP/MEK), GW681323 (направлен на MAP/MEK), CC-401 (направлен на JNK), CEP-1347 (направлен на JNK) и PD 332991 (направлен на CDK).

[0510] Типовые ингибиторы тирозинкиназы включают, но не ограничены ими, эрлотиниб (Тарцева); гефитиниб (Иресса); иматиниб (Глеевек); сорафениб (Нексавар); сунитиниб (Сутент); трастузумаб (Герцептин); бевацизумаб (Авастин); ритуксимаб (Ритуксан); лапатиниб (Тикерб); цетуксимаб (Эрбитукс); панитумумаб (Вектибикс); эверолимус (Афинитор); алемтузумаб (Капат); гемтузумаб (Милотарг); темсиролимус (Торисел); пазопаниб (Вотриент); дасатиниб (Сприцел); нилотиниб (Тасигна); ваталаниб (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; или AMG888.

[0511] В некоторых вариантах осуществления другим терапевтическим агентом является антагонист SMARCA2 или ингибитор. Типовые ингибиторы SMARCA2 включают BMCL 2968, I-BET151, JQ1 и PFI-3. Типовые антагонисты SMARCA2 включают антисмысловую РНК, кшРНК, миРНК, CRISPR/Cas9, эффекторные нуклеазы, подобные активатору транскрипции (TALEN), цинк-пальцевые нуклеазы (ZFN), антитела, фрагменты антител и миметики антител.

[0512] Все проценты и соотношения, используемые здесь, если не указано иное, являются массовыми. Остальные признаки и преимущества описания очевидны из разных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при практическом применении раскрытия. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего раскрытия квалифицированный специалист может определить и использовать другие компоненты и методологию, полезные для практического применения раскрытия.

[0513] «Субъект» включает млекопитающее. Млекопитающим может быть, *например*, любое млекопитающее, *например*, человек, примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Предпочтительно млекопитающим является человек.

[0514] В настоящем описании «субъектом, нуждающимся в этом», является субъект, страдающий раком или предраковым состоянием. В некоторых вариантах осуществления, субъект, нуждающийся в этом, болен раком.

[0515] В некоторых вариантах осуществления, субъект, нуждающийся в этом, представляет собой субъект, имеющий расстройство, связанное с мутацией SMARCA4, изменением уровня активности или функции SMARCA4, изменением уровня экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем, изменением в уровне экспрессии мРНК SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем и/или повышенный риском развития такого заболевания по сравнению с популяцией в целом. В некоторых вариантах осуществления, расстройством связанным с мутацией SMARCA4, является рак. В некоторых вариантах осуществления, изменением уровня активности или функции SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем является снижение. В некоторых вариантах осуществления, изменением уровня экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем является снижение. В некоторых вариантах осуществления, изменением уровня экспрессии мРНК SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем является снижение. В некоторых вариантах осуществления, субъектом, нуждающимся в этом, является субъект, имеющий расстройство, связанное с мутацией SMARCA4, снижением уровня активности или функции SMARCA4, снижением уровня экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем, снижением в уровне экспрессии мРНК SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем и/или повышенный риск развития такого заболевания по сравнению с популяцией в целом

[0516] В некоторых вариантах осуществления, субъектом, нуждающимся в этом, является субъект, имеющий расстройство, связанное с мутацией SMARCA4, пониженный уровень активности или функции SMARCA4, пониженный уровень экспрессии белка

SMARCA4, пониженный уровень экспрессии мРНК SMARCA4 по сравнению с уровнем контроля и/или субъект, имеющий повышенный риск развития такого заболевания по сравнению с населением в целом. В некоторых вариантах осуществления, субъект или в клетка субъекта имеет мутацию SMARCA4 по сравнению с SMARCA4 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, мутацией SMARCA4 является изменение, по меньшей мере, на один нуклеотид по сравнению с SMARCA4 дикого типа.

[0517] В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует снижение экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта демонстрирует потерю экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта проявляет потерю экспрессии мРНК SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта проявляет сниженную активность SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка субъекта проявляет пониженную функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем.

[0518] В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень экспрессии белка SMARCA4, уровень экспрессии мРНК SMARCA4, уровень активности SMARCA4 или уровень функции SMARCA4 у субъекта или в клетке субъекта, у которого нет рака. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем может быть уровень экспрессии белка SMARCA4, уровень экспрессии мРНК SMARCA4, уровень активности SMARCA4 или уровень функции SMARCA4 у субъекта или в клетки субъекта, принадлежащего к определенной популяции, где уровень равен или примерно равен среднему уровню экспрессии белка, экспрессии мРНК, активности или функции SMARCA4, наблюдаемым в указанной популяции. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем может быть уровень экспрессии белка, экспрессии мРНК, активности или функции SMARCA4, который равен или примерно равен среднему уровню экспрессии белка, экспрессии мРНК, активности или функции SMARCA4 в популяции целиком. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень экспрессии белка SMARCA4 у субъекта или в клетке субъекта, у которого нет рака. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень экспрессии мРНК SMARCA4 у субъекта или в клетке субъекта, у которого нет рака. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень активности SMARCA4 у субъекта или в клетке субъекта, у которого нет рака. В некоторых вариантах осуществления, контрольным уровнем является уровень функции SMARCA4 у субъекта

или в клетке субъекта, у которого нет рака.

[0519] Субъект по описанию включает любого человека, которому поставлен диагноз, есть симптомы или есть риск развития рака или предракового состояния. Субъект описания включает любого человека, экспрессирующего мутантный ген SMARCA4. Например, мутант SMARCA4 содержит одну или несколько мутаций, где мутацией является замещение, точечная мутация, нонсенс-мутация, миссенс-мутация, делеция, вставка или транслокация или любая другая мутация SMARCA4, описанная здесь или иначе известная в данной области техники как связанная с потерей функции SMARCA4.

[0520] Субъект, нуждающийся в этом, может иметь трудно поддающийся лечению или резистентный рак. «Трудно поддающийся лечению или резистентный рак» означает рак, не поддающийся установленному лечению. Рак может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным во время лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, имеет рецидив рака после ремиссии на самом последнем курсе лечения. В некоторых вариантах осуществления, субъект, нуждающийся в этом, получил и потерпел неудачу во всех известных эффективных способах лечения рака. В некоторых вариантах осуществления, нуждающийся в этом субъект получил, по меньшей мере, одну предшествующую терапию. В определенных вариантах осуществления, предшествующей терапией является монотерапия. В определенных вариантах осуществления, предшествующей терапией является комбинированная терапия.

[0521] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, может иметь вторичный рак в результате предыдущей терапии. «Вторичный рак» означает рак, который возникает из-за или в результате предшествующих канцерогенных терапий, таких как химиотерапия.

[0522] Субъект может также демонстрировать снижение функции или экспрессии SMARCA4 или потерю функции SMARCA4.

[0523] В некоторых вариантах осуществления субъект является участником клинического исследования. В некоторых вариантах осуществления критерием участия субъекта в клиническом исследовании является снижение активности или функции SMARCA4 или потеря функции SMARCA4 у указанного субъекта или клетки указанного субъекта.

[0524] В настоящем описании термин «отзывчивость» является взаимозаменяемым с терминами «отзывчивый», «чувствительный» и «чувствительность», и это означает, что субъект дает терапевтический ответ при введении композиции по описанию, например, опухолевые клетки или опухолевые ткани субъекта подвергаются апоптозу и/или некрозу

и/или уменьшению роста, деления или пролиферации. Этот термин также означает, что субъект будет или имеет более высокую вероятность, по сравнению с популяцией в целом, давать терапевтический ответ при введении композиции по описанию, например, опухолевые клетки или опухолевые ткани субъекта подвергаются апоптозу и/или некрозу, и/или демонстрируют снижение роста, деления или пролиферации.

[0525] В настоящем описании «образец» означает любой биологический образец, полученный от субъекта, включающий, но не ограниченный ими, клетки, образцы тканей, биологические жидкости (включая, но не ограничиваясь ими, слезь, кровь, плазму, сыворотку, мочу, слюну и сперму), опухолевые клетки и опухолевые ткани. Предпочтительно, образец выбирают из костного мозга, клеток периферической крови, крови, плазмы и сыворотки. Образцы могут быть предоставлены субъектом для лечения или тестирования. Альтернативно, образцы могут быть получены врачом в соответствии с обычной практикой в данной области.

[0526] В настоящем описании «нормальной клеткой» является клетка, которую нельзя классифицировать как часть «расстройства пролиферации клетки». Нормальная клетка не имеет нерегулируемый или аномальный рост или то и другое, которое может привести к развитию нежелательного состояния или заболевания. Предпочтительно нормальная клетка имеет нормально функционирующие механизмы контроля контрольных точек клеточного цикла.

[0527] В настоящем описании «контакт с клеткой» относится к состоянию, при котором соединение или другое химическое соединение находится в прямом контакте с клеткой или находится достаточно близко, чтобы вызвать желаемый биологический эффект в клетке.

[0528] В настоящем описании «кандидатное соединение» относится к соединению по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, которое было или будет протестировано в одном или нескольких биологических анализах *in vitro* или *in vivo*, чтобы определить, может ли данное соединение вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в клетке, ткани, системе, животном или человеке, который требуется исследователю или клиницисту. Кандидатным соединением является соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. Биологическим или медицинским ответом может быть лечение рака. Биологическим или медицинским ответом может быть лечение или профилактика расстройства пролиферации клеток. Биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать, но не ограничены ими, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы гена-репортера, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в

настоящем документе.

[0529] В настоящем описании «лечение» или «лечить» описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства или для устранения заболевания, состояния или расстройства.

[0530] Композиция по описанию или ее фармацевтически приемлемая соль или сольват, также может быть использована для профилактики заболевания, состояния или расстройства. В настоящем описании «профилактика» или «предотвращать» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства.

[0531] В настоящем описании термин «облегчить» предназначен для описания процесса, посредством которого уменьшается тяжесть признака или симптома заболевания. Важно отметить, что признак или симптом можно облегчить, но не устранить. В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтических композиций по описанию приводит к устранению признака или симптома, однако устранение не требуется. Ожидается, что эффективные дозы уменьшат тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом заболевания, такого как рак, который может возникать в нескольких локациях, облегчается, если тяжесть рака уменьшается в, по меньшей мере, одной из нескольких локаций.

[0532] В настоящем описании термин «тяжесть» предназначен для описания способности рака трансформироваться из предракового или доброкачественного состояния в злокачественное состояние. В качестве альтернативы или в дополнение, тяжесть предназначена для описания стадии рака, например, согласно системе TNM (принятой International Union Against Cancer (UICC) и American Joint Committee on Cancer (AJCC)) или другими признанными в данной области техники способами. Стадия рака относится к степени или тяжести рака на основе таких факторов, как расположение первичной опухоли, размер опухоли, количество опухолей и поражение лимфатических узлов (распространение рака в лимфатические узлы). Альтернативно или в дополнение, тяжесть предназначена для описания степени опухоли признанными в данной области методами (см., National Cancer Institute, www.cancer.gov). Степень злокачественности опухоли является системой, используемой для классификации раковых клеток с точки зрения того, насколько аномальными они выглядят под микроскопом и насколько быстро опухоль может расти и распространяться. При определении степени злокачественности опухоли учитываются многие факторы, включая структуру и характер роста клеток. Конкретные факторы,

используемые для определения степени злокачественности опухоли, зависят от каждого типа рака. Степень тяжести также описывает гистологическую степень, также называемую дифференциацией, которая относится к тому, насколько опухолевые клетки напоминают нормальные клетки того же типа ткани (см., National Cancer Institute, www.cancer.gov). Кроме того, степень тяжести описывает степень полиморфизма ядер, которая относится к размеру и форме ядра в опухолевых клетках и проценту опухолевых клеток, которые делятся (см., National Cancer Institute, www.cancer.gov).

[0533] В некоторых аспектах описания, тяжесть описывает степень, в которой опухоль секретирует факторы роста, разрушает внеклеточную матрицу, становится васкуляризованной, теряет адгезию к соседним тканям или метастазирует. Более того, тяжесть описывает количество локаций, в которые метастазировала первичная опухоль. Наконец, тяжесть включает сложность лечения опухолей разного типа и локализации. Например, неоперабельные опухоли, те виды рака, которые имеют больший доступ к нескольким системам организма (гематологические и иммунологические опухоли) и те, которые наиболее устойчивы к традиционным методам лечения, считаются наиболее тяжелыми. В этих ситуациях увеличение продолжительности жизни субъекта и/или уменьшение боли, уменьшение доли раковых клеток или ограничение клеток одной системой и улучшение стадии рака/степени злокачественности опухоли/гистологической степени/степени полиморфизма ядер считается ослаблением признака или симптома рак.

[0534] В настоящем описании термин «симптом» определяется как указание на болезнь, болезненное состояние, травму на что-то неправильное в организме. Симптомы ощущаются или замечаются человеком, испытывающим симптом, но не могут быть легко замечены другими. Другие определяются как специалисты, не относящиеся к сфере здравоохранения.

[0535] В настоящем описании термин «признак» также определяется как указание на то, что в организме что-то происходит не так. Но признаки определяются как особенности, которые может увидеть врач, медсестра или другой медицинский работник.

Рак

[0536] «Опухолевой клеткой» или «раковой клеткой» является клетка, проявляющая расстройство пролиферации клеток, то есть рак. Для идентификации раковых или предраковых клеток можно использовать любые воспроизводимые средства измерения. Раковые клетки или предраковые клетки можно идентифицировать путем гистологического типирования или классификации образца ткани (*например*, образца биопсии). Раковые клетки или предраковые клетки можно идентифицировать с помощью соответствующих молекулярных маркеров.

[0537] Типовые виды рака включают, но не ограничены ими, аденокарциному, рак, связанный со СПИД, лимфому, связанную со СПИД, рак анального канала, аноректальный рак, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому мозжечка у детей, астроцитому головного мозга у детей, базально-клеточную карциному, рак кожи (не меланому), рак желчных протоков, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, рак костей и суставов, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, рак головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола мозга, астроцитому мозжечка, астроцитому мозга/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительного пути и гипоталамуса, рак груди, бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидную опухоль, рак желудочно-кишечного тракта, рак нервной системы, рак центральной нервной системы, лимфому нервной системы, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелолиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожную Т-клеточную лимфому, лимфосаркому, грибовидный микоз, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаз, внутриглазную меланому, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак ЖКТ (желудка), карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО), опухоль зародышевых клеток, опухоль зародышевых клеток яичников, гестационную трофобластическую опухоль/глиому, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфому Ходжкина, рак гортани, внутриглазную меланому, рак глаза, опухоли островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), рак почки, рак почек, рак почки, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому, связанная со СПИД, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, меланому, внутриглазную (глазную) меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак ротовой полости, рак языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные заболевания, хронический миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз,

множественную миелому, хронические миелопролиферативные расстройства, рак носоглотки, нейробластому, оральный рак, рак полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, эпителиальный рак яичников, пограничную опухоль яичников, рак поджелудочной железы, рак островковых клеток поджелудочной железы, рак околоносовых пазух и рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток/множественную миелому, плеврально-легочную бластому, рак простаты, рак прямой кишки, почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркомы семейства Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, рак матки, саркому матки, рак кожи (не меланому), рак кожи (меланому), карциному кожи из клеток Меркеля, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, рак желудка (ЖКТ), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рак яичек, рак горла, тимому, тимому и карцинома вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника и других органов мочевого выделения, гестационную трофобластическую опухоль, рак уретры, рак эндометрия матки, саркому матки, рак тела матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильма.

[0538] «Расстройством пролиферации клеток гематологической системы» является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки гематологической системы. Расстройство пролиферации клеток гематологической системы может включать лимфому, лейкоз, миелоидные новообразования, тучноклеточные новообразования, миелодисплазию, доброкачественную моноклональную гаммопатию, лимфоматоидный гранулематоз, лимфоматоидный папулез, истинную полицитемию, хронический миелоцитарный лейкоз, агногенную миелоидную метаплазию и эссенциальную тромбоцитемию. Расстройства пролиферации клеток гематологической системы могут включать гиперплазию, дисплазию и метаплазию клеток гематологической системы. Предпочтительно, композиции по описанию могут использоваться для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из гематологического рака по описанию или расстройства пролиферации гематологических клеток по описанию. Предпочтительно, композиции по описанию могут использоваться для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из гематологического рака по описанию или расстройства пролиферации гематологических клеток по описанию. Гематологический рак по описанию может включать множественную миелому, лимфому (включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, детские лимфомы и лимфомы лимфоцитарного и кожного происхождения), лейкоз (включая детский лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический

лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и лейкоз тучных клеток), миелоидные новообразования и новообразования тучных клеток.

[0539] «Расстройством пролиферации клеток легкого» является расстройство пролиферации клеток, вовлекающее клетки легкого. Расстройства пролиферации клеток легкого могут включать все формы расстройств пролиферации клеток, влияющих на клетки легкого. Расстройства пролиферации клеток легкого могут включать рак легкого, предопухоловое или предраковое состояние легкого, доброкачественные новообразования или поражения легкого и злокачественные новообразования или поражения легкого и метастатические поражения в тканях и органах тела, отличных от легкого. Предпочтительно, композиции по описанию могут применяться для лечения рака легких или расстройств пролиферации клеток легких. Рак легкого может включать все формы рака легкого. Рак легкого может включать злокачественные новообразования легких, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак легкого может включать мелкоклеточный рак легкого («МКРЛ»), немелкоклеточный рак легкого («НМКРЛ»), плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, аденосквамозную карциному и мезотелиому. Рак легкого может включать «рубцовую карциному», бронхоальвеолярную карциному, гигантоклеточную карциному, веретенноклеточную карциному и крупноклеточную нейроэндокринную карциному. Рак легкого может включать новообразования легких, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (*например*, смешанные типы клеток).

[0540] Расстройства пролиферации клеток легкого могут включать все формы расстройств пролиферации клеток, поражающих клетки легких. Расстройства пролиферации клеток легких могут включать рак легких, предраковые состояния легких. Расстройства пролиферации клеток легкого могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию легкого. Расстройства пролиферации клеток легких могут включать гиперплазию, вызванную асбестом, плоскоклеточную метаплазию и доброкачественную реактивную мезотелиальную метаплазию. Расстройства пролиферации клеток легких могут включать замену столбчатого эпителия многослойным плоским эпителием и дисплазию слизистой. Лица, подвергшиеся воздействию вредных веществ из окружающей среды, таких как сигаретный дым и асбест, могут подвергаться повышенному риску развития расстройств пролиферации клеток легких. Предыдущие заболевания легких, которые могут предрасполагать людей к развитию расстройств пролиферации клеток легких, могут включать хронический интерстициальный процесс в легких, некротизирующую болезнь

легких, склеродермию, ревматоидную болезнь, саркоидоз, интерстициальный пневмонит, туберкулез, повторные пневмонии, идиопатический фиброз легких, гранулематоз, асбестоз, фиброзный альвеолит и болезнь Ходжкина.

[0541] “Расстройством пролиферации клеток толстой кишки” является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки толстой кишки. Предпочтительно, расстройством пролиферации клеток толстой кишки является рак толстой кишки. Предпочтительно, композиции по описанию могут применяться для лечения рака толстой кишки или расстройств пролиферации клеток толстой кишки. Рак толстой кишки может включать все формы рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать спорадические и наследственные раки толстой кишки. Рак толстой кишки может включать злокачественные новообразования толстой кишки, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак толстой кишки может включать аденокарциному, плоскоклеточную карциному и аденосквамозную карциному. Рак толстой кишки может быть связан с наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, наследственного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Турко и юношеского полипоза. Рак толстой кишки может быть вызван наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, наследственного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Турко и юношеского полипоза.

[0542] Расстройства пролиферации клеток толстой кишки может включать все формы расстройств пролиферации клеток, поражающих клетки толстой кишки. Расстройства пролиферации клеток толстой кишки могут включать рак толстой кишки, предраковые состояния толстой кишки, аденоматозные полипы толстой кишки и метахронные поражения толстой кишки. Расстройство пролиферации клеток толстой кишки может включать аденому. Расстройства пролиферации клеток толстой кишки могут характеризоваться гиперплазией, метаплазией и дисплазией толстой кишки. Предыдущие заболевания, которые могут предрасположить индивидуумов к развитию расстройств пролиферации клеток толстой кишки, могут включать предыдущий рак толстой кишки. Текущее заболевание, которое может предрасположить индивидуумов к развитию расстройств пролиферации клеток толстой кишки, могут включать болезнь Крона и язвенный колит. Расстройство пролиферации клеток толстой кишки может быть связано с мутацией в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *ras*, *FAP* и *DCC*. Индивидуум может иметь повышенный риск развития расстройства пролиферации клеток толстой кишки из-за присутствия мутации в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *ras*, *FAP*

и DCC.

[0543] “Расстройством пролиферации клеток поджелудочной железы” является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки поджелудочной железы. Расстройства пролиферации клеток поджелудочной железы могут включать все формы расстройств пролиферации клеток, поражающих клетки поджелудочной железы. Расстройства пролиферации клеток поджелудочной железы могут включать рак поджелудочной железы, предопухоловое или предраковое состояние поджелудочной железы, гиперплазию поджелудочной железы и дисплазию поджелудочной железы, доброкачественный рост или поражения поджелудочной железы и злокачественный рост или поражения поджелудочной железы и метастатические поражения тканей и органов в теле, отличных от поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы включает все формы рака поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может включать протоковую аденокарциному, аденосквамозную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, слизеобразующую аденокарциному, остеокластоподобную гигантоклеточную карциному, слизеобразующую цистаденокарциному, ацинарную карциному, неклассифицированную крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, панкреатобластому, папиллярное новообразование, слизеобразующую цистаденому, папиллярное кистозное новообразование и серозную цистаденому. Рак поджелудочной железы также может включать новообразования поджелудочной железы, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (*например*, смешанные типы клеток).

[0544] “Расстройством пролиферации клеток простаты” является расстройство пролиферации клеток, вовлекающее клетки простаты. Расстройства пролиферации клеток простаты могут включать все формы расстройств пролиферации клеток, поражающих клетки простаты. Расстройства пролиферации клеток простаты могут включать рак простаты, предопухоловое или предраковое состояние простаты, доброкачественный рост или поражения простаты, злокачественный рост или поражения простаты и метастатические поражения тканей или органов, отличных от простаты. Расстройства пролиферации клеток простаты могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию простаты.

[0545] “Расстройством пролиферации клеток кожи” является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки кожи. Расстройства пролиферации клеток кожи могут включать все формы расстройства пролиферации клеток, поражающие клетки кожи. Расстройства пролиферации клеток кожи могут включать предопухоловое или предраковое состояние кожи, доброкачественный рост или поражения кожи, меланому,

злокачественную меланому и другой злокачественный рост или поражения кожи и метастатические поражения тканей или органов, отличных от кожи. Расстройства пролиферации клеток кожи могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию кожи.

[0546] “Расстройством пролиферации клеток яичников” является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки яичников. Расстройства пролиферации клеток яичников могут включать все формы расстройства пролиферации клеток, поражающие клетки яичников. Расстройства пролиферации клеток яичников могут включать предопухоловое или предраковое состояние яичников, доброкачественный рост или поражения яичников, рак яичников, злокачественный рост или поражения яичников и метастатические поражения тканей или органов, отличных от яичников. Расстройства пролиферации клеток яичников могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию клеток яичников.

[0547] “Расстройством пролиферации клеток груди” является расстройство пролиферации клеток, включающее клетки груди. Расстройства пролиферации клеток груди могут включать все формы расстройства пролиферации клеток, поражающие клетки груди. Расстройства пролиферации клеток груди могут включать рак груди, предопухоловое или предраковое состояние груди, доброкачественный рост или поражения груди и злокачественный рост или поражения груди и метастатические поражения тканей или органов, отличных от груди. Расстройства пролиферации клеток груди может включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию груди.

[0548] Расстройством пролиферации клеток груди может быть предраковое состояние груди. Композиции по описанию могут применяться для лечения предракового состояния груди. Предраковое состояние груди может включать атипическую гиперплазию груди, протоковую карциному *in situ* (DCIS), внутрипротоковую карциному, дольковую карциному *in situ* (LCIS), дольковую неоплазию и рост или поражение груди 0 стадии или 0 степени (*например*, рак груди 0 стадии или 0 степени или карциному *in situ*). Предраковое состояние груди может быть поделено на стадии согласно схеме классификации TNM, принятой American Joint Committee on Cancer (AJCC), где первичной опухоли (T) была присвоена стадия T0 или Tis; и где регионарным лимфоузлам (N) была присвоена стадия N0; и где отдаленным метастазам (M) была назначена стадия M0.

[0549] Расстройством пролиферации клеток груди может быть рак груди. Предпочтительно, композиции по описанию могут применяться для лечения рака груди. Рак груди может включать все формы рака груди. Рак груди может включать первичные эпителиальные раки груди. Рак груди может включать раки, в которые грудь вовлечена другими опухолями, такими как лимфома, саркома или меланома. Рак груди может

включать карциному груди, протоковую карциному груди, дольковую карциному груди, недифференцированную карциному груди, филоидную саркому груди, ангиосаркому груди и первичную лимфому груди. Рак груди может включать рак груди I, II, IIIA, IIIB, IIIC и IV стадии. Протоковая карцинома груди может включать инвазивную карциному, инвазивную карциному *in situ* с преобладающим внутрипротоковым компонентом, воспалительный рак груди и протоковую карциному груди с гистологическим типом, выбранным из группы, состоящей из комедонного, слизееобразующего (коллоидного), медуллярного, медуллярного с лимфоцитарным инфильтратом, папиллярного, скirroзного и тубулярного. Дольковая карцинома груди может включать инвазивную дольковую карциному с преобладающим *in situ* компонентом, инвазивную дольковую карциному и инфильтрующую дольковую карциному. Рак груди может включать болезнь Пэджета, болезнь Пэджета с внутрипротоковой карциномой и болезнь Пэджета с инвазивной протоковой карциномой. Рак груди может включать новообразования груди, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (*например*, смешанные типы клеток).

[0550] Предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль и сольват могут применяться для лечения рака груди. Подлежащий лечению рак груди может включать наследственный рак груди. Подлежащий лечению рак груди может включать спорадический рак груди. Подлежащий лечению рак груди может возникать у мужчины. Подлежащий лечению рак груди может возникать у женщины. Подлежащий лечению рак груди может возникать у женщины в предменопаузальном или у женщины в постменопаузальном периоде. Подлежащий лечению рак груди может возникать у субъекта в возрасте 30 лет или старше или у субъекта моложе 30 лет. Подлежащий лечению рак груди может возникать у субъекта в возрасте 50 лет или старше или у субъекта моложе 50. Подлежащий лечению рак груди может возникать у субъекта в возрасте 70 лет или старше или у субъекта моложе 70 лет.

[0551] Подлежащий лечению рак груди может быть типирован для идентификации наследственной или спонтанной мутации в BRCA1, BRCA2 или p53. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как имеющий амплификацию гена HER2/neu, как сверхэкспрессирующий HER2/neu или как имеющий низкий, умеренный или высокий уровень экспрессии HER2/neu. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован для маркера, выбранного из группы, состоящей из рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста человека-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29 и c-Met. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как ER-неизвестный, ER-богатый или ER-бедный. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как

ER-отрицательный или ER-положительный. ER-типирование рака груди может проводиться любыми воспроизводимыми методами. ER-типирование рака груди может проводиться как описано в *Onkologie* 27: 175-179 (2004). Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как PR-неизвестный, PR-богатый или PR-бедный. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как PR-отрицательный или PR-положительный. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как рецептор-положительный или рецептор-отрицательный. Подлежащий лечению рак груди может быть типирован как связанный с повышенными уровнями в крови СА 15-3 или СА 27-29 или обоих.

[0552] Подлежащий лечению рак груди может включать локализованную опухоль груди. Подлежащий лечению рак груди может включать опухоль груди, которая связана с отрицательной биопсией сторожевого лимфатического узла (SLN). Подлежащий лечению рак груди может включать опухоль груди, которая связана с положительной биопсией сторожевого лимфатического узла (SLN). Подлежащий лечению рак груди может включать опухоль груди, которая связана с одним или несколькими положительными подмышечными лимфатическими узлами, где подмышечные лимфатические узлы были ранжированы любым применимым способом. Подлежащий лечению рак груди может включать опухоль груди, которая типирована как имеющая отрицательный статус лимфатического узла (*например*, без поражения лимфатических узлов) или положительный статус лимфатического узла (*например*, с поражением лимфатических узлов). Подлежащий лечению рак груди может включать опухоль груди, которая метастазировала в другие места тела. Подлежащий лечению рак груди может быть классифицирован как метастазировавший в место, выбранное из группы, состоящей из костей, легкого, печени или мозга. Подлежащий лечению рак груди может быть классифицирован согласно характеристикам, выбранным из группы, состоящей из метастатического, локализованного, регионарного, местного-регионарного, местнораспространенного, отдаленного, мультицентрического, билатерального, ипсилатерального, контралатерального, свежее диагностированного, рецидивирующего и неоперабельного.

[0553] Соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват может применяться для лечения или профилактики расстройства пролиферации клеток груди или для лечения или профилактики рака груди, у субъекта, имеющего повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом. Субъектом, имеющим повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом, является женщина с семейным анамнезом или персональным анамнезом рака груди. Субъектом, имеющим повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом, является женщина, имеющая зародышевую или спонтанную мутацию в BRCA1 или

BRCA2 или обоих. Субъектом, имеющим повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом, является женщина с семейным анамнезом рака груди и зародышевой или спонтанной мутацией в BRCA1 или BRCA2 или обоих. Субъектом, имеющим повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом, является женщина в возрасте более 30 лет, более 40 лет, более 50 лет, более 60 лет, более 70 лет, более 80 лет или более 90 лет. Субъектом, имеющим повышенный риск развития рака груди относительно популяции в целом, является субъект с атипической гиперплазией груди, протоковой карциномой *in situ* (DCIS), внутрипротоковой карциномой, дольковой карциномой *in situ* (LCIS), дольковой неоплазией и ростом или поражением груди на 0 стадии (*например*, рак груди или карциному *in situ* на 0 стадии или 0 степени).

[0554] Подлежащий лечению рак груди гистологически может быть ранжирован согласно системе Скарффа-Блума-Ричардсона, где опухоли груди была назначена оценка количества митозов 1, 2 или 3; оценка ядерного плеоморфизма 1, 2 или 3; оценка образования трубочек 1, 2 или 3; и общая оценка Скарффа-Блума-Ричардсона от 3 до 9. Подлежащему лечению раку груди может быть присвоена степень опухоли согласно International Consensus Panel on the Treatment of Breast cancer, выбранная из группы, состоящей из степени 1, степени 1-2, степени 2, степени 2-3 или степени 3.

[0555] Подлежащий лечению рак груди может быть ранжирован согласно системе классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM, где опухоли (T) присвоена стадия TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c или T4d; и где регионарным лимфоузлам (N) присвоена стадия NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b или N3c; и где отдаленным метастазам (M) может быть присвоена стадия MX, M0 или M1. Подлежащий лечению рак груди может быть ранжирован согласно классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC) как Стадия I, Стадия IIА, Стадия IIВ, Стадия IIIА, Стадия IIIВ, Стадия IIIС или Стадия IV. Подлежащему лечению раку груди может быть присвоена степень согласно классификации AJCC как Степень GX (*например*, степень не может быть оценена), Степень 1, Степень 2, Степень 3 или Степень 4. Подлежащий лечению рак груди может быть ранжирован согласно патологической классификации AJCC (pN) как pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b или pN3c.

[0556] Подлежащий лечению рак может включать опухоль, которая была определена как имеющая диаметр 2 сантиметра или менее. Подлежащий лечению рак может включать опухоль, которая была определена как имеющая диаметр от примерно 2 до примерно 5 сантиметров. Подлежащий лечению рак может включать опухоль, которая была определена как имеющая диаметр более или равный примерно 3 сантиметрам. Подлежащий

лечению рак может включать опухоль, которая была определена как имеющая диаметр более 5 сантиметров. Подлежащий лечению рак может быть классифицирован по микроскопическому виду как хорошо дифференцированный, умеренно дифференцированный, плохо дифференцированный или недифференцированный. Подлежащий лечению рак может быть классифицирован по микроскопическому виду относительно количеству митоза (*например*, количеству деления клеток) или ядерному плейоморфизму (*например*, измерению в клетках). Подлежащий лечению рак может быть классифицирован по микроскопическому виду как ассоциированный с областями некроза (*например*, областями умирающих или дегенерирующих клеток). Подлежащий лечению рак может быть классифицирован как имеющий аномальный кариотип, имеющий аномальное количество хромосом или имеющий одну или несколько хромосом, которые имеют аномальный внешний вид. Подлежащий лечению рак может быть классифицирован как анеуплоидный, триплоидный, тетраплоидный или имеющий измененную ploidy. Подлежащий лечению рак может быть классифицирован как имеющий хромосомную транслокацию или делецию или дупликацию всей хромосомы или области делеции, дупликации или амплификации части хромосомы.

[0557] В некоторых вариантах осуществления, подлежащим лечению раком является рак, котором член комплекса SWI/SNF, например, SMARCA4, мутирован, удален и/или демонстрирует потерю функции (например, снижение ферментной активности). Например, подлежащим лечению раком может быть рак, в котором SMARCA4 мутирован. Неограничивающие примеры раков, в которых происходит мутация SMARCA4, включают мелкоклеточную карциному яичников гиперкальцемического типа (SCCOHT), рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких), глиобластомные опухоли мозга (глиому, GBM), рак головы и шеи, рак почек, рак матки, рак шейки матки и рак поджелудочной железы.

[0558] Подлежащий лечению рак может быть оценен ДНК цитометрией, проточной цитометрией или отображающей цитометрией. Подлежащий лечению рак может быть типирован как имеющий 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток в стадии синтеза деления клеток (*например*, в S фазе деления клеток). Подлежащий лечению рак может быть типирован как имеющий низкую долю S-фазы или высокую долю S-фазы.

[0559] Раком является группа заболеваний, которые могут вызывать практически любой признак или симптом. Признаки и симптомы будут зависеть от того, где находится рак, размера рака и того, насколько сильно он влияет на близлежащие органы или структуры. Если рак распространяется (метастазирует), симптомы могут появиться в разных частях тела.

[0560] Лечение рака может дать снижение объема опухоли. Предпочтительно, после лечения объем опухоли снижается на 5% или больше относительно ее размера до лечения; более предпочтительно, объем опухоли снижается на 10% или больше; более предпочтительно, снижается на 20% или больше; более предпочтительно, снижается на 30% или больше; более предпочтительно, снижается на 40% или больше; даже более предпочтительно, снижается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно, снижается на более чем 75% или больше. Объем опухоли может быть измерен любыми воспроизводимыми средствами измерения.

[0561] Лечение рака может дать снижение количества опухолей. Предпочтительно, после лечения, количество опухолей снижается на 5% или больше относительно количества до лечения; более предпочтительно, количество опухолей снижается на 10% или больше; более предпочтительно, снижается на 20% или больше; более предпочтительно, снижается на 30% или больше; более предпочтительно, снижается на 40% или больше; даже более предпочтительно, снижается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно, снижается на более чем 75%. Количество опухолей может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами измерения. Количество опухолей может быть измерено подсчетом опухолей, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении. Предпочтительно, определенное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[0562] Лечение рака может дать снижение количества метастатических поражений в других тканях или органах, отдаленных от первичного места опухоли. Предпочтительно, после лечения, количество метастатических поражений снижается на 5% или больше относительно количества до лечения; более предпочтительно, количество метастатических поражений снижается на 10% или больше; более предпочтительно, снижается на 20% или больше; более предпочтительно, снижается на 30% или больше; более предпочтительно, снижается на 40% или больше; даже более предпочтительно, снижается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно, снижается на более чем 75%. Количество метастатических поражений может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами измерения. Количество метастатических поражений может быть измерено подсчетом метастатических поражений, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении. Предпочтительно, определенное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[0563] Лечение рака может дать увеличение среднего времени выживания популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно, среднее время выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно, на более чем 60 дней; более предпочтительно, на более чем 90 дней; и наиболее предпочтительно, на более чем 120 дней. Повышение среднего времени

выживания популяции может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами. Повышение среднего времени выживания популяции может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после начала лечения активным соединением. Повышение среднего времени выживания популяции также может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

[0564] Лечение рака может дать увеличение среднего времени выживания популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией нелеченных субъектов. Предпочтительно, среднее время выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно, на более чем 60 дней; более предпочтительно, на более чем 90 дней; и наиболее предпочтительно, на более чем 120 дней. Повышение среднего времени выживания популяции может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами. Повышение среднего времени выживания популяции может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после начала лечения активным соединением. Повышение среднего времени выживания популяции также может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

[0565] Лечение рака может дать увеличение среднего времени выживания популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей монотерапию лекарственным средством, которое не является соединением по описанию или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, аналогом или производным. Предпочтительно, среднее время выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно, на более чем 60 дней; более предпочтительно, на более чем 90 дней; и наиболее предпочтительно, на более чем 120 дней. Повышение среднего времени выживания популяции может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами. Повышение среднего времени выживания популяции может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после начала лечения активным соединением. Повышение среднего времени выживания популяции также может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего срока выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

[0566] Лечение рака может дать снижение степени смертности популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Лечение рака может дать снижение степени смертности популяции леченных субъектов по сравнению с нелеченной популяцией. Лечение рака может дать снижение степени смертности популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей монотерапию

лекарственным средством, которое не является соединением по описанию или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, аналогом или производным. Предпочтительно, степень смертности снижается на более чем 2%; более предпочтительно, на более чем 5%; более предпочтительно, на более чем 10%; и наиболее предпочтительно, на более чем 25%. Снижение степени смертности популяции леченных субъектов может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами. Снижение степени смертности популяции может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего количества связанных с заболеванием смертей на единицу времени после начала лечения активным соединением. Снижение степени смертности популяции также может быть измерено, например, расчетом для популяции среднего количества связанных с заболеванием смертей на единицу времени после завершения первого курса лечения активным соединением.

[0567] Лечение рака может дать снижение скорости роста опухоли. Предпочтительно, после лечения, скорость роста опухоли снижается на, по меньшей мере, 5% относительно количества до лечения; более предпочтительно, скорость роста опухоли снижается на, по меньшей мере, 10%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; даже более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; и наиболее предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 75%. Скорость роста опухоли может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами измерения. Скорость роста опухоли может быть измерена согласно изменению диаметра опухоли на единицу времени.

[0568] Лечение рака может дать снижение возобновления роста опухоли. Предпочтительно, после лечения, возобновление роста опухоли составляет менее 5%; более предпочтительно, возобновление роста опухоли составляет менее 10%; более предпочтительно, менее 20%; более предпочтительно, менее 30%; более предпочтительно, менее 40%; более предпочтительно, менее 50%; даже более предпочтительно, менее 50%; и наиболее предпочтительно, менее 75%. Возобновление роста опухоли может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами измерения. Возобновление роста опухоли измеряют, например, измерением увеличения диаметра опухоли после предыдущего сокращения опухоли после лечения. Снижение возобновления роста опухоли указывает на то, что опухоли не рецидивируют после прекращения лечения.

[0569] Лечение или профилактика расстройства пролиферации клеток может дать снижение скорости пролиферации клеток. Предпочтительно, после лечения, скорость пролиферации клеток снижается на, по меньшей мере, 5%; более предпочтительно, на, по

меньшей мере, 10%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 50%; даже более предпочтительно, на, по меньшей мере, 50%; и наиболее предпочтительно, на, по меньшей мере, 75%. Скорость пролиферации клеток может быть измерена любыми воспроизводимыми средствами измерения. Скорость пролиферации клеток измеряют, например, измерением количества делящихся клеток в образце ткани на единицу времени.

[0570] Лечение или профилактика расстройства пролиферации клеток может дать снижение доли пролиферирующих клеток. Предпочтительно, после лечения, доля пролиферирующих клеток снижается на, по меньшей мере, 5%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 10%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, на, по меньшей мере, 50%; даже более предпочтительно, на, по меньшей мере, 50%; и наиболее предпочтительно, на, по меньшей мере, 75%. Доля пролиферирующих клеток может быть измерена любыми воспроизводимыми средствами измерения. Предпочтительно, долю пролиферирующих клеток измеряют, например, подсчетом количества делящихся клеток относительно количества не делящихся клеток в образце ткани. Доля пролиферирующих клеток может быть эквивалентна митотическому индексу.

[0571] Лечение или профилактика расстройства пролиферации клеток может дать снижение размера площади или зоны клеточной пролиферации. Предпочтительно, после лечения, размер площади или зоны клеточной пролиферации снижается на, по меньшей мере, 5% относительно размера до лечения; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 10%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; даже более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; и наиболее предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 75%. Размер площади или зоны клеточной пролиферации может быть измерен любыми воспроизводимыми средствами измерения. Размер площади или зоны клеточной пролиферации может быть измерен как диаметр или ширина площади или зоны клеточной пролиферации.

[0572] Лечение или профилактика расстройства пролиферации клеток может дать снижение количества или доли клеток, имеющих аномальный вид или морфологию. Предпочтительно, после лечения, количество клеток, имеющих аномальную морфологию, снижается на, по меньшей мере, 5% относительно размера до лечения; более

предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 10%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; даже более предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 50%; и наиболее предпочтительно, снижается на, по меньшей мере, 75%. Аномальный вид или морфология клеток могут быть измерены любыми воспроизводимыми средствами измерения. Аномальная морфология клеток может быть измерена микроскопией, *например*, с применением микроскопа для инвертированной культуры тканей.

[0573] В настоящем описании термин «селективно» означает более частое появление в одной популяции, чем в другой популяции. Сравнимые популяции могут быть популяциями клеток. Предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват действует селективно на раковые или предраковые клетки, но не на нормальные клетки. Предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват действует селективно по модулированию одной молекулярной мишени (*например*, геликазы-мишени, такой как SMARCA2) но не модулирует значительно другую молекулярную мишень (*например*, другую геликазу или не геликазный фермент, например, в случае ингибитора SMARCA2 АТФазы, активности АТФазы другой геликазы или активности АТФазы другого белка). Композиция по описанию, например, композиция, содержащая ингибитор SMARCA2 и один или несколько других терапевтических агентов, таких как преднизон, может модулировать активность молекулярной мишени (*например*, геликазы-мишени). Модулирование относится к стимулированию или ингибированию активности молекулярной мишени. Предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, модулирует активность молекулярной мишени, если оно стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени, по меньшей мере, 2-кратно относительно активности молекулярной мишени в тех же условиях, но только без присутствия указанного соединения. Более предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, модулирует активность молекулярной мишени, если оно стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени, по меньшей мере, 5-кратно, по меньшей мере, 10-кратно, по меньшей мере, 20-кратно, по меньшей мере, 50-кратно, по меньшей мере, 100-кратно относительно активности молекулярной мишени в тех же условиях, но только без присутствия указанного соединения. Активность молекулярной мишени может быть измерена любыми воспроизводимыми средствами. Активность молекулярной мишени

может быть измерена *in vitro* или *in vivo*. Например, активность молекулярной мишени может быть измерена *in vitro* анализом ферментной активности или анализом связывания ДНК, или активность молекулярной мишени может быть измерена *in vivo* анализом экспрессии гена-репортера.

[0574] Композиция по описанию, например, композиция, содержащая ингибитор SMARCA2 и один или несколько других терапевтических агентов, таких как преднизон, может модулировать активность молекулярной мишени (*например*, геликазы-мишени). Модулирование относится к стимулированию или ингибированию активности молекулярной мишени. Предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, модулирует активность молекулярной мишени, если оно стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени, по меньшей мере, 2-кратно относительно активности молекулярной мишени в тех же условиях, но только без присутствия указанного соединения. Более предпочтительно, соединение по описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, модулирует активность молекулярной мишени, если оно стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени, по меньшей мере, 5-кратно, по меньшей мере, 10-кратно, по меньшей мере, 20-кратно, по меньшей мере, 50-кратно, по меньшей мере, 100-кратно относительно активности молекулярной мишени в тех же условиях, но только без присутствия указанного соединения. Активность молекулярной мишени может быть измерена любыми воспроизводимыми средствами. Активность молекулярной мишени может быть измерена *in vitro* или *in vivo*. Например, активность молекулярной мишени может быть измерена *in vitro* анализом ферментной активности или анализом связывания ДНК, или активность молекулярной мишени может быть измерена *in vivo* анализом экспрессии гена-репортера.

[0575] Композиция по описанию существенно не модулирует активность молекулярной мишени, если добавление соединения не стимулирует или не ингибирует активность молекулярной мишени более чем на 10% относительно активности молекулярной мишени в тех же условиях, но при отсутствии только указанного соединения.

[0576] Введение композиции по описанию в клетку или субъекту, нуждающемуся в этом, может привести к модулированию (т.е. стимулированию или ингибированию) активности представляющей интерес геликазы.

[0577] Введение соединения по описанию, например, композиции, содержащей ингибитор SMARCA2 и один или несколько других терапевтических агентов, таких как преднизон, в клетку или субъекту, нуждающемуся в этом, приводит к модулированию (т.е. стимулированию или ингибированию) активности внутриклеточной мишени (*например*,

субстрата). Некоторые внутриклеточные мишени могут быть модулированы с помощью соединений по описанию, включая, но не ограничиваясь ими, геликазу.

[0578] Активация относится к приведению химического соединения (*например*, белка или нуклеиновой кислоты) в состояние, подходящее для выполнения желаемой биологической функции. Химическое соединение, способное к активации, также имеет неактивированное состояние. Активированное химическое соединение может иметь ингибиторную или стимулирующую биологическую функцию или обе.

[0579] Повышение относится к увеличению желаемой биологической активности химического соединения (*например*, белка или нуклеиновой кислоты). Повышение может происходить за счет увеличения концентрации химического соединения.

[0580] В настоящем описании, “путь контрольной точки клеточного цикла” относится к биохимическому пути, который вовлечен в модулирование контрольной точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие или оба, на одну или более функций, содержащих контрольную точку клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла состоит из, по меньшей мере, двух химических соединений, предпочтительно, белков, оба которых играют роль в модулировании контрольной точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла может быть активирован через активацию одного или нескольких членов пути контрольной точки клеточного цикла. Предпочтительно, путем контрольной точки клеточного цикла является биохимический сигнальный путь.

[0581] В настоящем описании, “регулятор контрольной точки клеточного цикла” относится к химическому соединению, которое может быть задействовано, по меньшей мере, частично, в модулировании контрольной точки клеточного цикла. Регулятор контрольной точки клеточного цикла может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие или оба, на одну или несколько функций, содержащих контрольную точку клеточного цикла. Регулятором контрольной точки клеточного цикла может быть белок или не белок.

[0582] Лечение рака или расстройства пролиферации клеток может вызвать смерть клеток и, предпочтительно, смерть клеток дает снижение на, по меньшей мере, 10% количества клеток в популяции. Более предпочтительно, смерть клеток означает снижение на, по меньшей мере, 20%; более предпочтительно, снижение на, по меньшей мере, 30%; более предпочтительно, снижение на, по меньшей мере, 40%; более предпочтительно, снижение на, по меньшей мере, 50%; наиболее предпочтительно, снижение на, по меньшей мере, 75%. Количество клеток в популяции может быть измерено любыми

воспроизводимыми средствами. Количество клеток в популяции может быть измерено сортировкой флуоресцентно-активированных клеток (FACS), иммунофлуоресцентной микроскопией и световой микроскопией. Способы измерения смерти клеток такие, как показаны у Li *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 100(5): 2674-8, 2003. В некоторых аспектах, смерть клеток происходит через апоптоз.

[0583] Предпочтительно, эффективное количество композиции по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, незначительно цитотоксично для нормальных клеток. А терапевтически эффективное количество соединения незначительно цитотоксично для нормальных клеток, если введение соединения в терапевтически эффективном количестве не вызывает смерть клеток на более чем 10% от нормальных клеток. Терапевтически эффективное количество соединения незначительно влияет на жизнеспособность нормальных клеток, если введение соединения в терапевтически эффективном количестве не вызывает смерть клеток на более чем 10% от нормальных клеток. В некоторых аспектах, смерть клеток происходит через апоптоз.

[0584] Контакт клетки с композицией по описанию или ее фармацевтически приемлемой солью или сольватом может вызывать или активировать смерть клетки селективно в раковых клетках. Введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, может вызвать или активировать смерть клетки селективно в раковой клетке. Контакт клетки с композицией по описанию или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом может вызвать смерть клетки селективно в одной или более клетках, пораженных расстройством пролиферации клеток. Предпочтительно, введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по описанию или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата вызывает смерть клетки селективно в одной или более клетках, пораженных расстройством пролиферации клеток.

[0585] Описание относится к способу лечения или профилактики рака введением композиции по описанию или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом, где введение по описанию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дает одно или несколько из следующих: профилактику пролиферации раковой клетки через аккумуляцию клеток в одной или фазах клеточного цикла (например G1, G1/S, G2/M) или индукцию старения клеток или активацию дифференциации опухолевой клетки; активацию смерти клеток через цитотоксичность, некроз или апоптоз, без значительного количества смерти клеток в нормальных клетках, противоопухолевую активность у животных с терапевтическим индексом, по меньшей мере, 2. В настоящем описании, “терапевтическим индексом” является максимально переносимая доза, деленная

на эффективную дозу.

[0586] В настоящем описании представлены способы синтеза соединений любой из формул, описанных в настоящем документе. В настоящем описании также представлены подробные способы синтеза различных раскрытых в настоящем описании соединений в соответствии со следующими схемами, а также схемами, показанными в примерах.

[0587] В описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, предполагается, что композиции также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов. Точно так же, где способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные этапы процесса, процессы также по существу состоят из или состоят из перечисленных стадий обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока изобретение остается функциональным. Более того, одновременно могут выполняться две и более стадий или действий.

[0588] Способы синтеза по описанию допускают использование большого количества функциональных групп, поэтому можно использовать различные замещенные исходные материалы. Способы обычно обеспечивают получение желаемого конечного соединения в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может быть желательным дальнейшее превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[0589] Соединения настоящего описания могут быть получены различными способами с использованием коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или из легко получаемых промежуточных соединений, с использованием стандартных способов и процедур синтеза, либо известных специалистам в данной области, либо которые будут очевидны для специалистов в данной области техники в свете изложенного здесь. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул и превращений и манипуляций с функциональными группами можно получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области. Хотя и не ограничиваясь одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser и M. Fieser, *Fieser u Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley и Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley и Sons (1995), включенные сюда в качестве ссылки, являются полезными и

признанными ссылочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники. Следующие ниже описания способов синтеза предназначены для иллюстрации, но не для ограничения общих процедур получения соединений настоящего описания.

[0590] Соединения настоящего описания могут быть удобным образом получены различными способами, известными специалистам в данной области. Соединения данного раскрытия, имеющие любую из формул, описанных в данном документе, могут быть получены в соответствии с процедурами, проиллюстрированными на схемах 1-6 ниже, из коммерчески доступных исходных материалов или исходных материалов, которые могут быть получены с использованием процедур, описанных в литературе. Некоторые переменные (такие как R₁, R₂, R₅ и A) на схемах 1-6 имеют значения, указанные в любой формуле, описанной в данном документе, если не указано иное.

[0591] Специалист в данной области техники заметит, что во время описанных здесь последовательностей реакций и схем синтеза порядок определенных стадий может быть изменен, таких как введение и удаление защитных групп.

[0592] Обычный специалист в данной области поймет, что для определенных групп может потребоваться защита от условий реакции посредством применения защитных групп. Защитные группы также могут использоваться для дифференциации подобных функциональных групп в молекулах. Список защитных групп и способы введения и удаления этих групп можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[0593] Предпочтительные защитные группы включают, но не ограничены ими:

[0594] Для гидроксильной группы: TBS, бензил, THP, Ac

[0595] Для карбоновых кислот: бензиловый эфир, метиловый эфир, этиловый эфир, аллиловый эфир

[0596] Для аминов: Cbz, BOC, DMБ

[0597] Для диолов: Ac (x2) TBS (x2) или, если взятые вместе, ацетониды

[0598] Для тиолов: Ac

[0599] Для бензимидазолов: SEM, бензил, PMB, DMБ

[0600] Для альдегидов: -диалкиловые ацетали, такие как диметоксиацеталь или диэтилацетил.

[0601] В схемах реакций, описанных в данном документе, можно получить несколько стереоизомеров. Когда не указан конкретный стереоизомер, подразумеваются все возможные стереоизомеры, которые могут быть получены в результате реакции. Специалист в данной области техники поймет, что реакции могут быть оптимизированы

для получения преимущественно одного изомера, или могут быть разработаны новые схемы для получения единственного изомера. Если получают смеси, для разделения изомеров можно использовать такие методы, как препаративная тонкослойная хроматография, препаративная ВЭЖХ, препаративная хиральная ВЭЖХ или препаративная СЖХ.

[0602] Следующие сокращения используются в спецификации и определены ниже:

[0603] АЦН	ацетонитрил
[0604] Ас	ацетил
[0605] АсОН	уксусная кислота
[0606] AlCl ₃	хлорид алюминия
[0607] BINAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
[0608] t-BuOK	трет-бутоксид калия
[0609] tBuONa или t-BuONa	трет-бутоксид натрия
[0610] ш	широкий
[0611] БОС	трет-бутокси карбонил
[0612] Cbz	бензилоксикарбонил
[0613] CDCl ₃ CHCl ₃	хлороформ
[0614] CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
[0615] CH ₃ CN	ацетонитрил
[0616] CsCO ₃	карбонат цезия
[0617] CH ₃ NO ₃	нитрометан
[0618] д	дублет
[0619] дд	дублет дублетов
[0620] дкв	дублет квартетов
[0621] ДХЭ	1,2-дихлорэтан
[0622] ДХМ	дихлорметан
[0623] Δ	тепло
[0624] δ	химический сдвиг
[0625] ДИЭА	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хюнига)
[0626] ДМБ	2,4-диметоксибензил
[0627] ДМФ	N,N-диметилформамид
[0628] ДМСО	диметилсульфоксид
[0629] ДМСО- <i>d</i> 6	дейтерированный диметилсульфоксид
[0630] ЕА или EtOAc	этилацетат
[0631] ЭР	электрораспыление

[0632] Et ₃ N	триэтиламин
[0633] экв.	эквивалент
[0634] г	граммы
[0635] g	относительное центробежное ускорение (ОЦУ), выраженное в единицах гравитации
[0636] ч	час
[0637] ГАТУ	гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония (1-[гексафторфосфат 3-оксида бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния)
[0638] H ₂ O	вода
[0639] HCl	гидрохлорид или хлористоводородная кислота
[0640] ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
[0641] Гц	герц
[0642] ИПС	изопропиловый спирт
[0643] i-PrOH	изопропиловый спирт
[0644] J	константа сочетания ВЭЖХ
[0645] K ₂ CO ₃	карбонат калия
[0646] KI	йодид калия
[0647] KCN	цианид калия
[0648] ЖХМС или ЖХ-МС	жидкостная хроматография масс спектр
[0649] M	молярное
[0650] м	мультиплет
[0651] мг	миллиграммы
[0652] МГц	мегагерц
[0653] мл	миллилитры
[0654] мм	миллиметры
[0655] ммоль	миллимоли
[0656] моль	моли
[0657] [M+1]	молекулярный ион плюс одна массовая единица
[0658] m/z	соотношение масса/заряд
[0659] м-ХПБК	мета-хлорпербензойная кислота
[0660] MeCN	ацетонитрил
[0661] MeOH	метанол
[0662] MeI	метиойодид

[0663] мин	минуты
[0664] мкм	микроны
[0665] MsCl	мезилхлорид
[0666] MB	облучение микроволнами
[0667] N	норма
[0668] Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
[0669] NH ₃	аммиак
[0670] NaBH(AcO) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
[0671] NaI	йодид натрия
[0672] Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
[0673] NH ₄ Cl	хлорид аммония
[0674] NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония
[0675] нм	нанометры
[0676] NBS	N-бромсукцинимид
[0677] NMP	N-метилпирролидинон
[0678] ЯМР	ядерный магнитный резонанс
[0679] Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
[0680] Pd/C	палладий на угле
[0681] Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
[0682] ПМБ	параметоксибензил
[0683] ч./млн.	части на миллион
[0684] POCl ₃	фосфорилхлорид
[0685] преп-ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
[0686] ПТСК	пара-толуолсульфоновая кислота
[0687] p-TsOH	пара-толуолсульфоновая кислота
[0688] ВУ	время удержания
[0689] кт	комнатная температура
[0690] с	синглет
[0691] т	триплет
[0692] t-BuXPhos	2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2', 4', 6'- триизопропилбифенил
[0693] ТЭА	триэтиламин
[0694] ТФК	трифторуксусная кислота
[0695] TfO	трифлат

[0696] ТГП

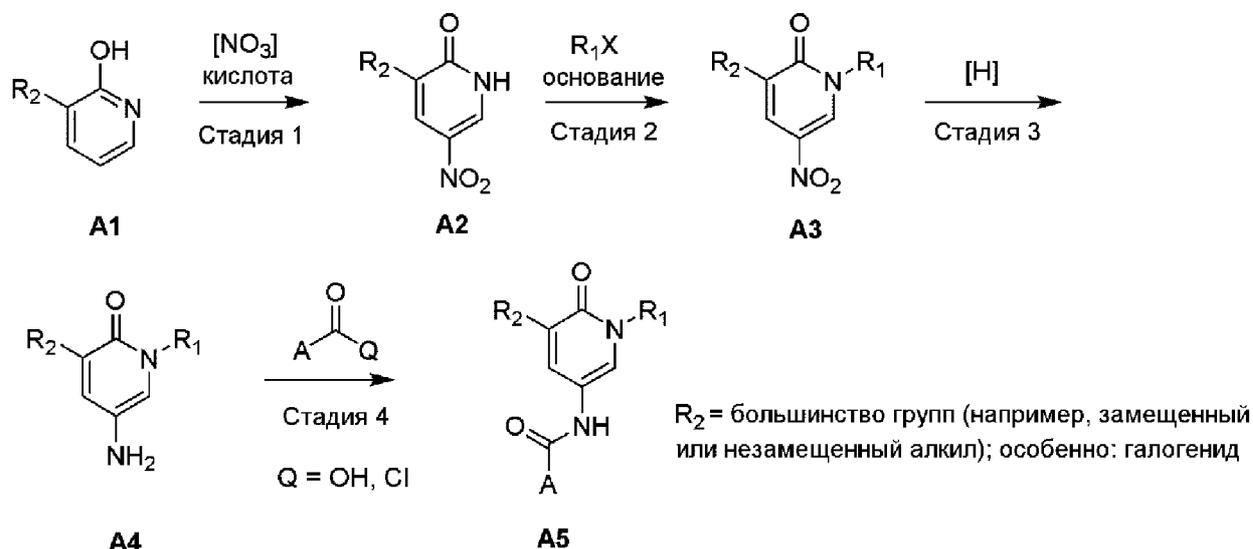
тетрагидропиран

[0697] TsOH

тосилическая кислота

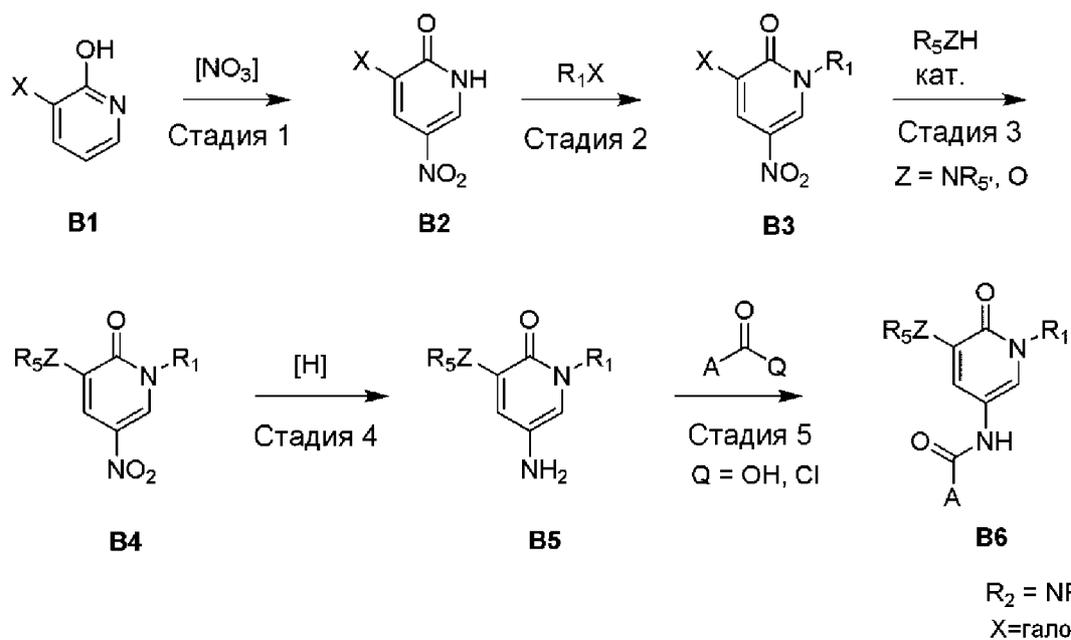
[0698] УФ

ультрафиолет

Схема 1

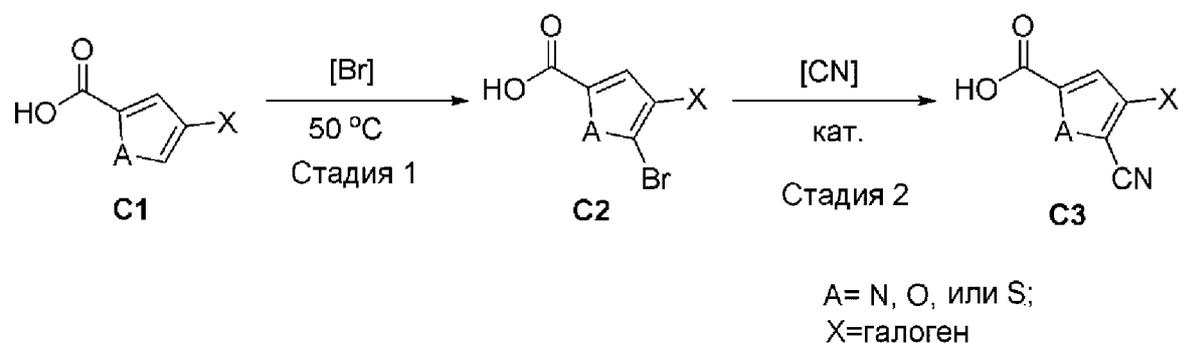
[0699] На схеме 1 показан синтез пиридон-карбоксамидной части раскрытых здесь соединений согласно общему пути. Пиридин-2-ол (**A1**) превращают в 5-нитропиридин-2(1H)-он (**A2**) в стандартных условиях нитрования, например, с применением смеси азотной кислоты (HNO_3) и серной кислоты (H_2SO_4), с последующим алкилированием в присутствии основания, (например, NaN , ДМФ) с получением N-алкилированного 5-нитропиридин-2(1H)-она (**A3**). **A3** восстанавливают до 5-аминопиридин-2(1H)-она (**A4**) с применением стандартных реагентов восстановления (например, $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$). Амидное сочетание с применением, например, карбонилхлорида ($\text{Q}=\text{Cl}$) в присутствии основания на основе третичного амина (например триэтиламина, ТЭА; N,N-диизопропилэтиламина, ДИЭА) или карбоновой кислоты ($\text{Q} = \text{OH}$) в присутствии реагента сочетания (например, гексафторфосфата азабензотриазолтетраметилурония, ГАТУ) дает соединение (**A5**).

Схема 2



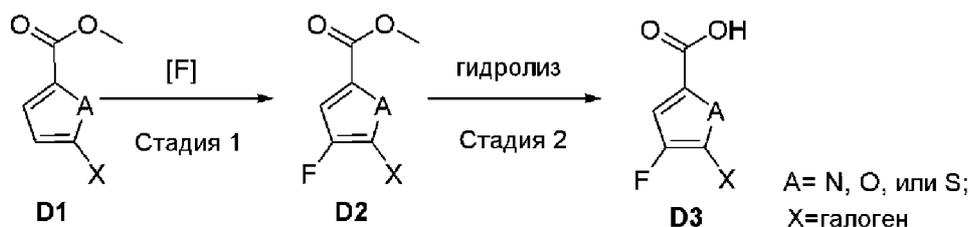
[0700] На схеме 2 показан синтез пиридонкарбоксамидной части соединений, где R_2 является NR_5-R_5 или OR_5 . 5-нитропиридин-2(1H)-он **B3** получают после стадии 1 и стадии 2, как описано на схеме 1. Реакция **B3** с амином в присутствии катализатора (например, $Pd(OAc)_2/Xantphos/Cs_2CO_3$ /диоксан) или со спиртом (R_5ZH) в присутствии катализатора (например, $CuI/t-BuOLi$) дает промежуточное соединение **B4**. Стадия 4 и стадия 5 такие же, как стадия 3 и стадия 4 на схеме 1.

Схема 3



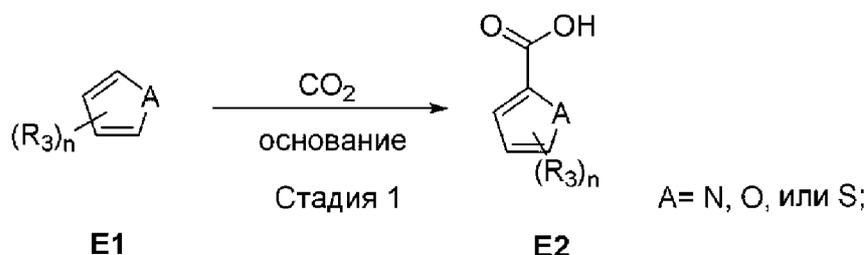
[0701] Схема 3 показывает типовой синтез промежуточной $A-COOH$, содержащей цианогруппу, следуя общему пути. Например, 4-галогенгетероарил-2-карбоновую кислоту (**C1**) бромруют с применением реагента бромирования (например N -бромсукцинимид, NBS) в подходящем растворителе (например диметилформамиде, ДМФ). Полученную 5-бром-4-галогенгетероарил-2-карбоновую кислоту (**C2**) подвергают взаимодействию с цианидом цинка ($Zn(CN)_2$) с применением катализатора сочетания (например, $Pd(PPh_3)_4$) в подходящем растворителе (например, ДМФ) с получением 5-циано-4-галогенгетероарил-2-карбоновой кислоты (**C3**).

Схема 4



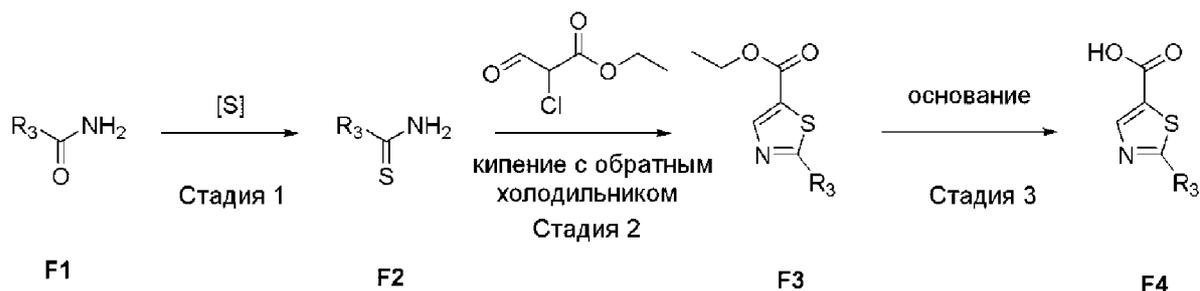
[0702] Схема 4 показывает синтез промежуточной A-COOH, следуя общему пути. Например, 5-галогенгетероарил-2-карбоксилат (**D1**) фторируют с применением реагента фторирования (например бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дазонилабицикло[2.2.2]октана, Selectfluor™) в подходящем растворителе (например CH₃CN). Полученный 5-галоген-4-фторгетероарил-2-карбоксилат (**D2**) гидролизуют до 5-галоген-4-фторгетероарил-2-карбоновой кислоты (**D3**) с применением подходящего реагента (например, гидроксида лития) в подходящем растворителе (например, ТГФ/Н₂O).

Схема 5

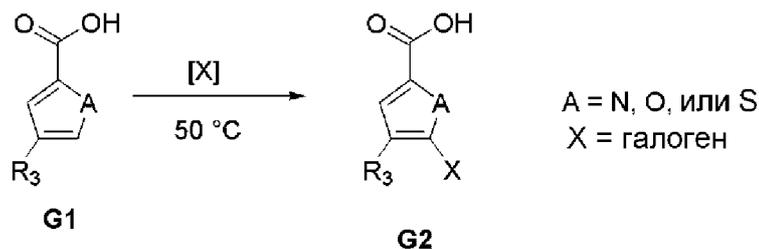


[0703] Схема 5 показывает синтез промежуточной A-COOH, следуя общему пути. Например, гетероарил (**E1**) карбоксилируют с применением CO₂ и подходящего основания (например, диизопропиламида лития, ДАЛ) с получением гетероарилкарбоновой кислоты (**E2**).

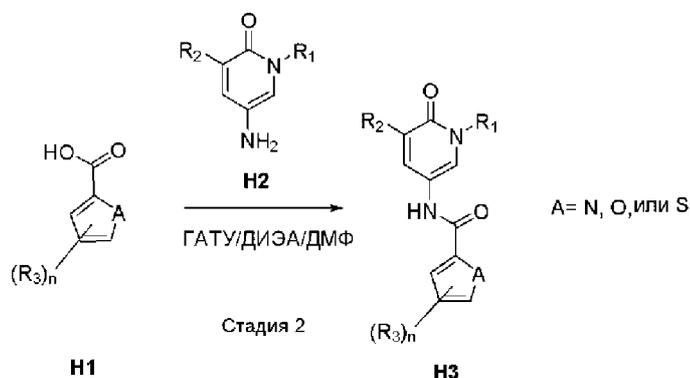
Схема 6



[0704] На схеме 6 показан синтез промежуточной A-COOH, где A является тиазолом. Например, амид (**F1**) превращают в тиоамид (**F2**) с применением подходящего реагента тионирования (например, P₂S₅). **F2** затем подвергают взаимодействию с этил 2-хлор-3-оксoproпаноатом в подходящем растворителе (например *трет*-бутаноле) с получением этилтиазол-5-карбоксилата (**F3**). **F3** гидролизуют с получением тиазол-5-карбоновой кислоты (**F4**) с применением подходящего основания (например, гидроксида натрия) в подходящем растворителе (например, этаноле).

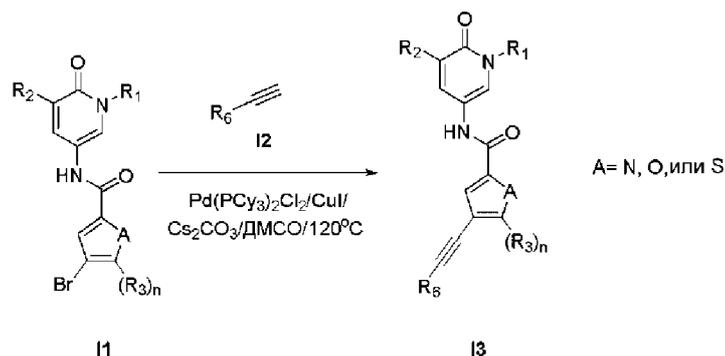
Схема 7

[0705] Схема 7 показывает способ введения галогенового заместителя на промежуточной А-СООН. Например, гетероарил-2-карбоновую кислоту (**G1**) галогенируют с применением подходящего агента (например N-хлорсукцинимид, NCS) в подходящем растворителе (например диметилформамиде, ДМФ) с получением 5-галогенгетероарил-2-карбоновой кислоты (**G2**).

Схема 8

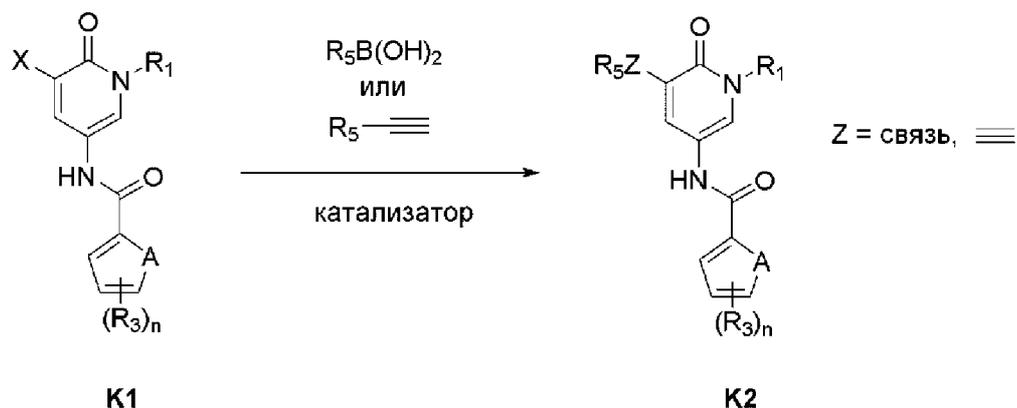
[0706] Схема 8 показывает способ сочетания промежуточной А-СООН с пиридонкарбоксамидной частью соединений настоящего документа, следуя общему пути. Например, гетероарил-2-карбоновую кислоту (**H1**) подвергают взаимодействию с 5-аминопиридин-2(1H)-оном (**H2**) в присутствии реагента сочетания (например, гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония, ГАТУ) и подходящего основания (например триэтиламина, ТЭА; N,N-диизопропилэтиламина, ДИЭА) в подходящем растворителе (например диметилформамиде, ДМФ) с получением желаемого соединения (**H3**).

Схема 9



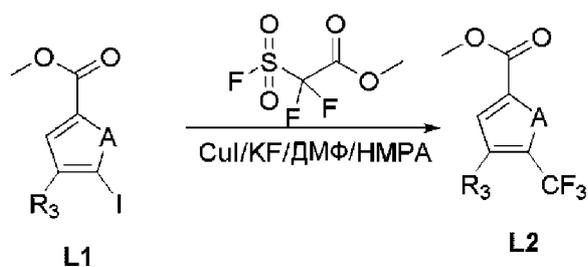
[0707] Схема 9 показывает способ присоединения алкинил-связанной группы к соединениям настоящего документа. Например, 4-бром-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)гетероарил-2-карбоксамид (I1) взаимодействует с соединением этинила (I2) через стандартную реакцию кросс-сочетания (например, сочетание Соногашира) с применением подходящего катализатора (например, палладиевого катализатора, например, дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладия и медного катализатора, например, CuI) в присутствии основания (например, карбоната цезия) в подходящем растворителе (например, диметилсульфоксиде, ДМСО) (I3).

Схема 10



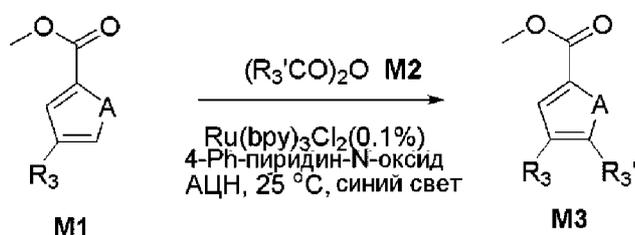
[0708] Схема 10 показывает способ присоединения арил- или алкинил-связанной группы к соединениям настоящего описания. Например, N-(5-галоген-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)гетероарил-2-карбоксамид (K1) подвергают взаимодействию с соединением алкинила или арилборонатом через стандартную реакцию кросс-сочетания (например, сочетание Соногашира или Сузуки) с применением подходящих катализаторов (например, палладиевого катализатора, например, дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладия и медного катализатора, например, CuI) в присутствии основания (например, карбоната цезия) в подходящем растворителе (например, диметилсульфоксиде, ДМСО) с получением желаемого соединения (K2).

Схема 11



[0709] Схема 11 показывает способ присоединения трифторметильной группы к соединениям настоящего описания. Например, 5-йодгетероарил-2-карбоксилат (**L1**) подвергают взаимодействию с трифторметилирующим агентом (например, метил 2,2-дифтор-2-(фтордиметилиден-лямбдаб-сульфанил)ацетат) с применением подходящих катализаторов (например, медного катализатора, например, CuI) в подходящем растворителе (например, ДМФ/НМРА) с получением желаемого соединения (**L2**).

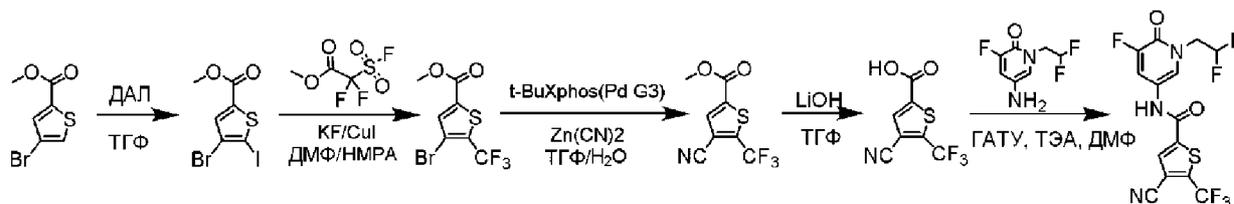
Схема 12



[0710] Схема 11 показывает способ присоединения замещенной алкильной группы к соединениям настоящего описания. Например, гетероарил-2-карбоксилат (**M1**) подвергают взаимодействию ангидридом (**M2**) с применением подходящих катализаторов (например, рутениевого катализатора, например, хлорида трис(бипиридин)рутения(II)) и N-оксида (например, 4-фенилпиридин N-оксида) и синего света в подходящем растворителе (например, ацетонитриле, АЦН) с получением желаемого соединения (**M3**).

[0711] **Пример 1:** Соединения, перечисленные в таблице 2, 2a, 2b, 2c и 2d синтезируют согласно реакционным схемам, изображенным на общих схемах выше или способами, описанными ниже.

Синтез соединения 82с: 4-циано-N-[1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксопиридин-3-ил]-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид

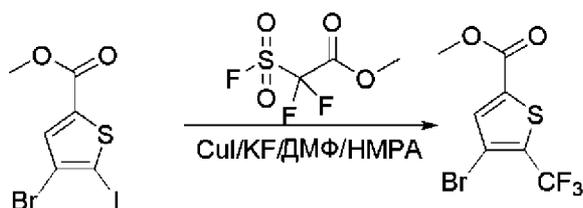


Стадия 1: Синтез метил 4-бром-5-йодтиофен-2-карбоксилата



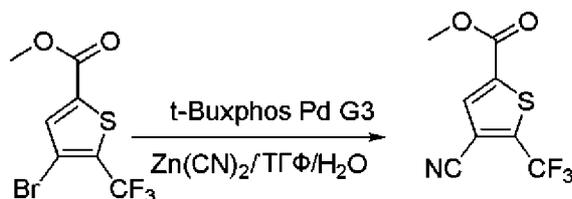
100-мл 3-горлую круглодонную колбу продувают и выдерживают в инертной атмосфере азота, туда помещают ТГФ (20,00 мл), метил 4-бромтиофен-2-карбоксилат (6,00 г, 27,14 ммоль, 1,00 экв.), ДАЛ (2 моль/л) (30,05 мл, 60,10 ммоль, 2,21 экв.) добавляют по каплям при -78°C . Через 40 мин при этой температуре, I_2 (7,00 г, 27,58 ммоль, 1,02 экв.) добавляют по каплям в ТГФ (5 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при -78°C в бане из жидкого азота. Развитие реакции отслеживают ГХМС. Реакционную смесь гасят 5 мл H_2O , Полученную смесь концентрируют, и остаток растворяют этилацетатом (40 мл), промывают 20% NaHSO_3 водным (3x15 мл) для удаления избытка йода. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/10). Это дает 6,4 г (68%) метил 4-бром-5-йодтиофен-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, ч./млн.) δ 7,69 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез метил 4-бром-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилата



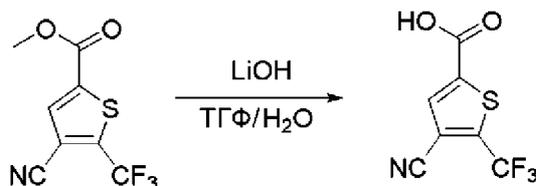
[0712] В 100-мл флакон, продутый и выдержанный в инертной атмосфере азота, помещают ДМФ (9,00 мл), НМРА (9,00 мл), метил 4-бром-5-йодтиофен-2-карбоксилат (2,00 г, 5,76 ммоль, 1,00 экв.), метил 2,2-дифтор-2-(фтордиметилден-лямбдаб-сульфанил)ацетат (2,36 г, 12,54 ммоль, 2,18 экв.), CuI (570,00 мг, 2,99 ммоль, 0,52 экв.), KF (1,00 г, 17,21 ммоль, 2,99 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 70°C в масляной бане. Развитие реакции отслеживают ГХМС. Реакционную смесь гасят 30 мл H_2O . Полученный раствор экстрагируют 3x30 мл этилацетата и органические слои объединяют. Полученную смесь промывают 4x10 мл насыщенного хлорида натрия. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/10). Это дает 1,4 г (90%) метил 4-бром-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилата в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, ч./млн.) δ 7,77 (с, 1H), 3,83 (с, 3H)

Стадия 3: Синтез метил 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилата



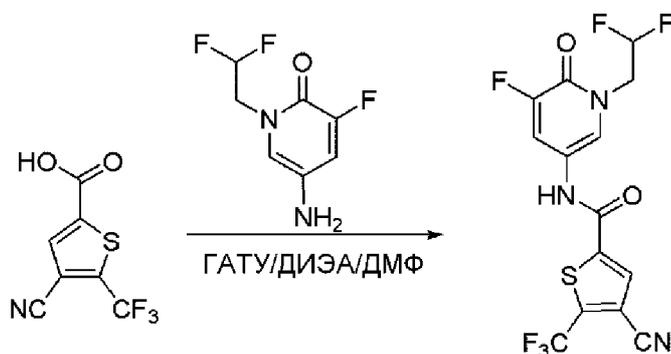
[0713] В 100-мл флакон, продутый и выдержанный в инертной атмосфере азота, помещают ТГФ (5,00 мл), H₂O (5,00 мл), метил 4-бром-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилат (1,00 г, 3,45 ммоль, 1,00 экв.), Zn(CN)₂ (1,20 г, 10,56 ммоль, 3,00 экв.), t-Buxphos Pd G3 (562,00 мг, 0,70 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 80°C в масляной бане. Развитие реакции отслеживают ГХМС. Полученную смесь концентрируют. Остаток помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/5). Это дает 800 мг (98%) метил 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Мэтанол-*d*₄, ч./млн.) δ 8,12 (с, 1H), 3,84 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты



[0714] В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещают ТГФ (5,00 мл), H₂O (1,00 мл), метил 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилат (1,00 г, 4,25 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (140,00 мг, 5,84 ммоль, 1,37 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 0°C в бане вода/лед. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют. рН доводят до 5-6 с HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагируют 3x30 мл этилацетата, и органические слои объединяют. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/5). Это дает 600 мг (63%) 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,71 мин, *m/z* = 220 [М-Н]⁺;

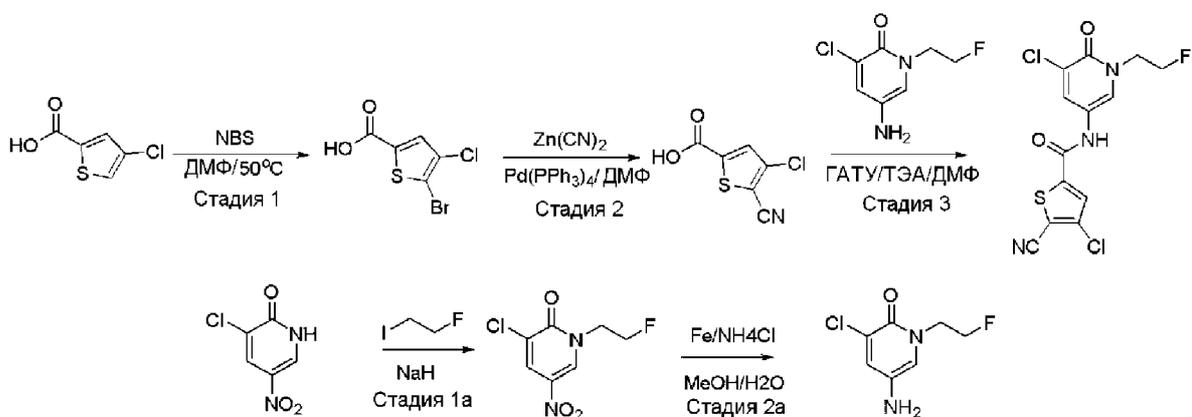
Стадия 5: Синтез 4-циано-N-[1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксопиридин-3-ил]-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамиды



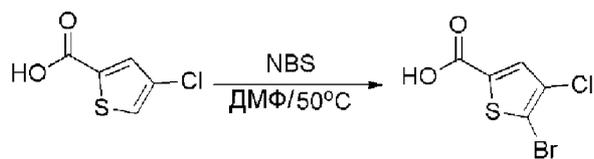
[0715] В 100-мл круглодонную колбу помещают ДМФ (5,00 мл), 4-циано-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (464,00 мг, 2,09 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-он (490,00 мг, 2,55 ммоль, 1,22 экв.), ДИЭА (812,00 мг, 6,28 ммоль, 2,99 экв.), ГАТУ (957,00 мг, 2,51 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят 20 мл H₂O, Полученный раствор экстрагируют 3x15 мл этилацетата, и органические слои объединяют. Полученную смесь промывают 3x10 мл насыщенного хлорида натрия. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают на колонке С18 с ацетонитрилом/водой (40%). Это дает 233,4 мг (28%) 4-циано-N-[1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксопиридин-3-ил]-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

[0716] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,77 мин, m/z = 396,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, ч./млн.) δ 10,71 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,00 (д, J = 18,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,54-6,18 (м, 1H), 4,58 (м, 2H).

Синтез соединения 125: 4-Хлор-N-(5-хлор-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-цианотиофен-2-карбоксамида



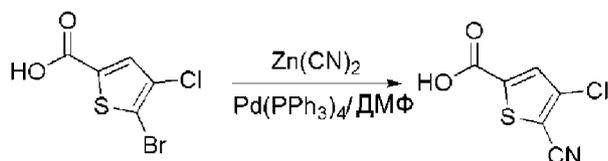
Стадия 1: 5-Бром-4-хлортиофен-2-карбоновая кислота



[0717] В 10-мл круглодонную колбу помещают 4-хлортиофен-2-карбоновую кислоту (5 г, 30,75 ммоль, 1,00 экв.), NBS (10 г, 101,69 ммоль, 1,80 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 12 ч при 50°C в масляной бане. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (3x50 мл), органический слой концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (1:1)) и получают 6 г (81% выход) 5-бром-4-хлортиофен-2-карбоновой кислоты.

[0718] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,49 мин, $m/z = 241[M+1]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ч./млн.) δ 13,8 (ш, 1H), 7,71 (с, 1H).

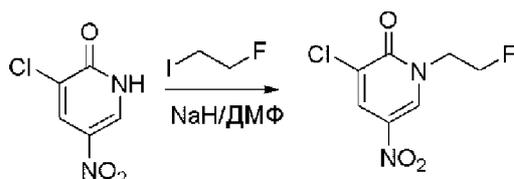
Стадия 2: 4-Хлор-5-цианотиофен-2-карбоновая кислота



[0719] В 20-мл круглодонную колбу помещают 5-бром-4-хлортиофен-2-карбоновую кислоту (1 г, 4,14 ммоль, 1,00 экв.), $Zn(CN)_2$ (2,5 г, 20,6 ммоль, 5,00 экв.), N,N-диметилформамид (5 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 г, 1,03 ммоль, 0,25 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 80°C в масляной бане. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Органический слой концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток помещают в колонку с силикагелем (подвижная фаза: этил ацетат/петролейный эфир (1:1)) с получением 0,6 г (77% выход) 4-хлор-5-цианотиофен-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

[0720] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,87 мин, $m/z = 188[M+1]^+$

Стадия 1а: 3-Хлор-1-(2-фторэтил)-5-нитропиридин-2(1H)-он

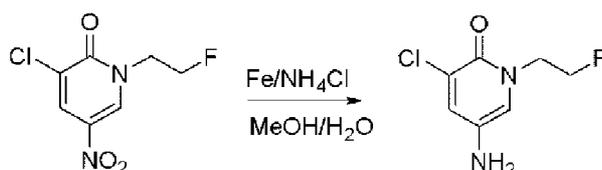


[0721] В 10-мл круглодонную колбу помещают 3-хлор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-он (5 г, 28,5 ммоль, 1,00 экв.), NaH (2,2 г, 57 ммоль, 2,00 экв.), 1-фтор-2-йодэтан (10 г, 57 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (20 мл). Полученный раствор

перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Затем смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (3x40 мл). Органические слои объединяют и концентрируют. Остаток помещают в колонку с силикагелем (подвижная фаза: этил ацетат/петролейный эфир (1:1)) с получением 2 г (46% выход) 5-амино-3-хлор-1-(2-фторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-она в виде белого твердого вещества.

[0722] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,26 мин, $m/z = 221[M+1]^+$ 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ч./млн.) δ 7,44-7,45 (м, 1H), 6,91-6,92 (м, 1H), 4,74 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,13 (т, J = 4,7 Гц, 1H).

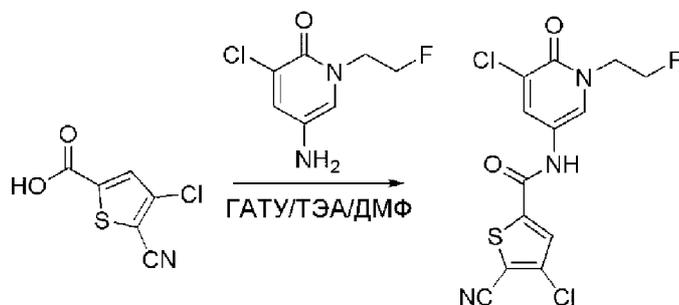
Стадия 2а: 5-Амино-3-хлор-1-(2-фторэтил)пиридин-2(1H)-он



[0723] В 10-мл круглодонную колбу помещают 3-хлор-1-(2-фторэтил)-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-он (5 г, 22,67 ммоль, 1,00 экв.), Fe (6,3 г, 113,35 ммоль, 5,00 экв.), NH_4Cl (6,3 г, 113,35 ммоль, 5,00 экв.), метанол (2 мл) и воду (1 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 12 ч при 60°C в масляной бане. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем (подвижная фаза: MeOH/ДХМ (1:10)). Это дает 2 г (46% выход) 5-амино-3-хлор-1-(2-фторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-она в виде белого твердого вещества.

[0724] ЖХМС (ИЭР): (ЭР, m/z): ВУ = 0,21 мин, $m/z = 191[M+1]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ч./млн.) δ 7,34-7,35 (м, 1H), 6,81-6,82 (м, 1H), 4,86-4,87 (м, 2H), 4,71 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,06 (т, J = 4,7 Гц, 1H).

Стадия 3: 4-Хлор-N-(5-хлор-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-цианотиофен-2-карбоксамид (соединение 125)

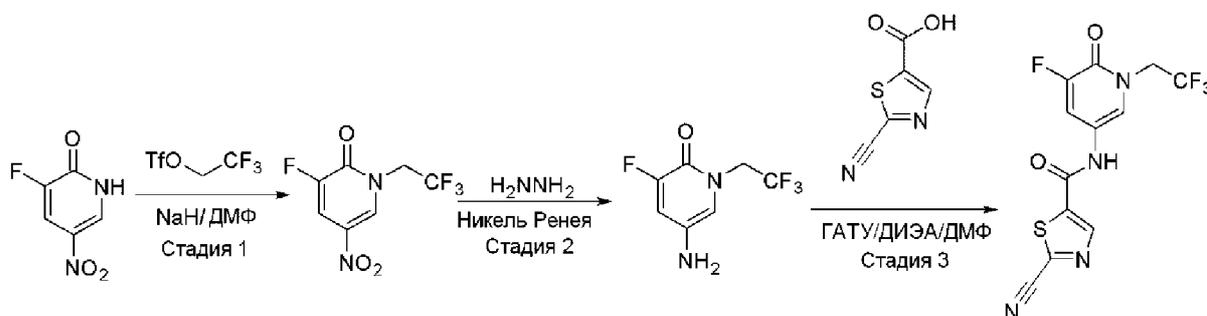


[0725] В 10-мл круглодонную колбу помещают 4-хлор-5-цианотиофен-2-карбоновую кислоту (5 г, 26,10 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-3-хлор-1-(2-фторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-он (4,98 г, 26,10 ммоль, 1,00 экв.), ГАТУ (11,8 г, 31,31 ммоль, 1,20 экв.),

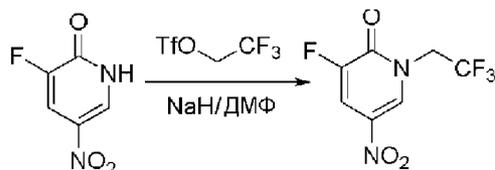
ДИЭА (16,8 г, 130,5 ммоль, 5,00 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученный раствор экстрагируют 5x50 мл этилацетата. Органический слой концентрируют в вакууме и неочищенный продукт 2,5 г (89%) очищают флэш-преп-ВЭЖХ в следующих условиях (IntelFlash-1): Колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, CH₃CN/H₂O=20,0% повышение до CH₃CN/H₂O (0,05%)=50,0% в течение 10 мин; Датчик, УФ 254 нм. Это дает 695 мг (26% выход) 4-хлор-N-[5-хлор-1-(2-фторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-5-цианотиофен-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

[0726] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,49 мин, $m/z = 359,8[M+1]^+$; ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄, ч./млн.) δ 8,20 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H).

Синтез соединения 151: 2-Циано-N-(5-фтор-6-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиридин-3-ил)тиазоле-5-карбоксамида



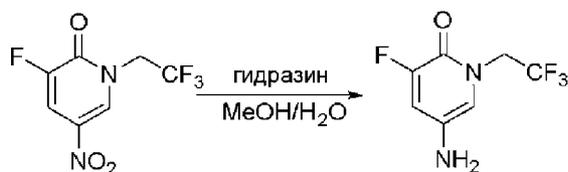
Стадия 1: 3-Фтор-5-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он



[0727] В 100-мл круглодонную колбу помещают 3-фтор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-он (1,5 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (6,2 г, 19,03 ммоль, 2,01 экв.) и N,N-диметилформамид (20 мл), затем по каплям добавляют 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (11 г, 47,39 ммоль, 4,99 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагируют 4x50 мл дихлорметана. Органические слои объединяют, помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:9). Это дает 1,3 г (57% выход) 3-фтор-5-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-она в виде желтого твердого вещества.

[0728] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,74 мин, $m/z = 241,0[M+H]^+$;

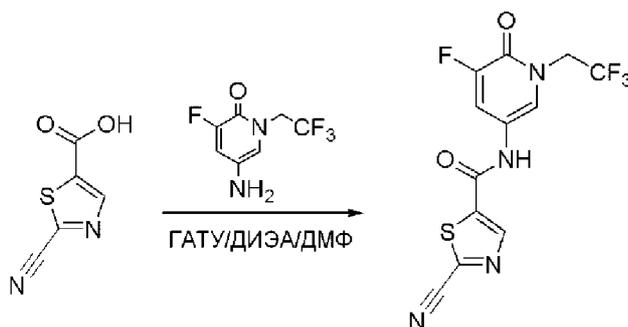
Стадия 2: 5-Амино-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он



[0729] В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещают 3-фтор-5-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-он (400 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), метанол (2,5 мл) и Raney Ni (300 мг). Затем по каплям добавляют гидрат гидразина (1 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Твердые вещества отфильтровывают. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Это дает 180 мг (51% выход) 5-амино-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-она в виде черного твердого вещества.

[0730] ЖХМС (ИЭР): ВУ= 0,80 мин, $m/z = 211,0 [M+H]^+$.

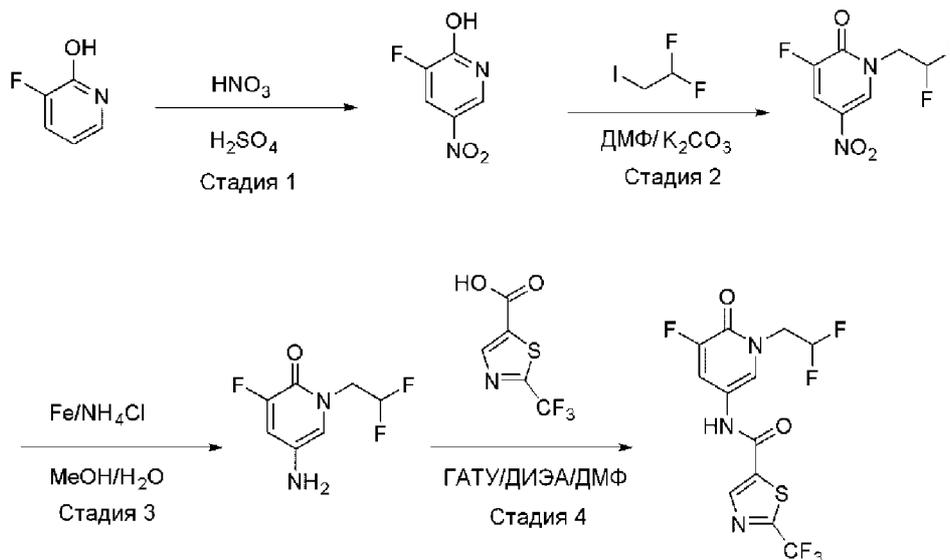
Стадия 3: 2-Циано-N-(5-фтор-6-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (соединение 151)



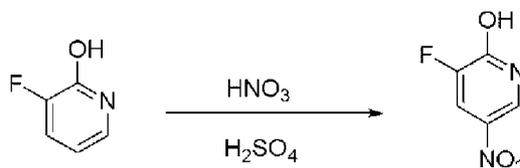
[0731] В 8-мл флакон помещают 5-амино-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-он (150 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.), 2-циано-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.), ГАТУ (370 мг, 1,06 ммоль, 1,50 экв.), ДИЭА (254 мг, 2,13 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диметилформаид (2 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученную смесь гасят 5 мл льда/воды и экстрагируют дихлорметаном (3x10 мл). Органические слои концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт 120 мг (85%) очищают на преп-ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, X-bridge Shield RP 18, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода с 10 ммоль NH₄HCO₃ и CH₃CN (10,0% CH₃CN вплоть до 28,0% за 2 мин, вплоть до 46,0% за 10 мин, вплоть до 100,0% за 1 мин, снижение до 10,0% за 1 мин); Датчик, УФ 254 нм. Это дает 28,5 мг (24% выход) 2-циано-N-[5-фтор-6-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиридин-3-ил]- ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,54 мин, $m/z = 346,9 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81(с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (дд, *J* = 11,2 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (кв, *J* = 9,5 Гц, 2H) *ч./млн.*

Синтез соединения 297: N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-3-ил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид



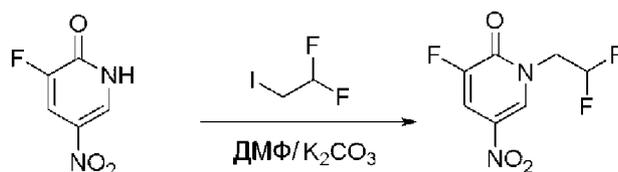
Стадия 1: 3-Фтор-5-нитропиридин-2-ол



[0732] В 2000-мл круглодонную колбу помещают 3-фтор-1,2-дигидропиридин-2-он (100 г, 884,22 ммоль, 1,00 экв.) и конц. H_2SO_4 (700 мл), при добавлении по каплям дымящей HNO_3 (150 мл) при перемешивании при 80°C . Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C . Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Реакционную выливают в 5000 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагируют 3 x 2000 мл этилацетата. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт кристаллизуют из этилацетата с получением 40 г (30% выход) 3-фтор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-она в виде желтого твердого вещества.

[0733] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 0,49 мин, $m/z = 159$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4 , ч./млн.) δ 8,52 (дд, $J = 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J = 10,0, 2,8$ Гц, 1H)

Стадия 2: 1-(2,2-Дифторэтил)-3-фтор-5-нитропиридин-2(1H)-он

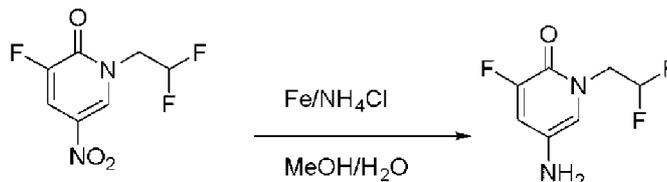


[0734] В 250-мл круглодонную колбу помещают 3-фтор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-он (7 г, 12,60 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (18,3 г, 37,61 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформаид (80 мл) и 1,1-дифтор-2-йодэтан (24,5 г, 37,61 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 8 ч при 80°C . Полученный раствор

экстрагируют 3 x 500 мл этилацетата. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). Это дает 4,7 г (71% выход) 1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-она в виде желтого масла.

[0735] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,05 мин, $m/z = 223,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ч./млн.) δ 9,13 (дд, $J = 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J = 9,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,60- 6,15 (м, 1H), 4,71-4,57 (м, 2H)

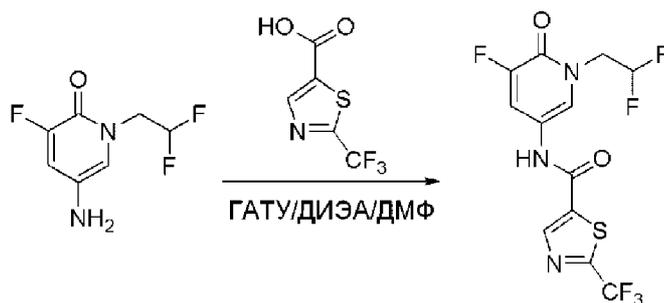
Стадия 3: 5-Амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фторпиридин-2(1H)-он



[0736] В 50-мл круглодонную колбу помещают 1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-он (1,7 г, 7,65 ммоль, 1,00 экв.), Fe (4,2 г, 76,65 ммоль, 10,00 экв.), NH_4Cl (4,1 г, 76,65 ммоль, 10,00 экв.), метанол (10 мл) и воду (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 60°C, охлаждают до 25°C и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток помещают в колонку с силикагелем с MeOH/ДХМ (1:10). Это дает 700 мг (48% выход) 5-амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-1,2-дигидропиридин-2-она в виде коричневого масла.

[0737] ЖХМС (ИЭР): ИУ = 0,46 мин, $m/z = 193,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ч./млн.) δ 7,42 – 7,04 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,50-6,06 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H).

Стадия 4: N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (соединение 297)

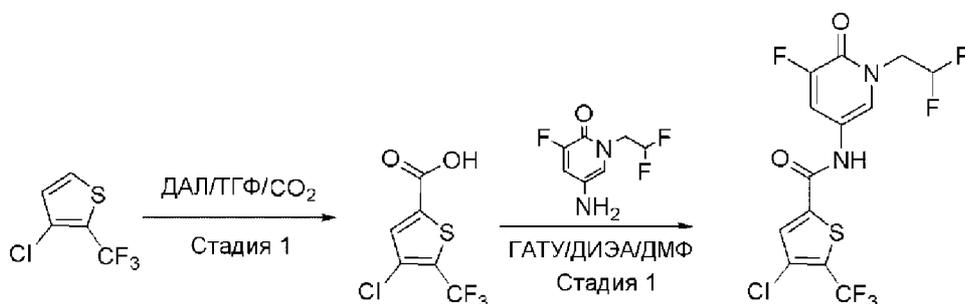


[0738] В 25-мл круглодонную колбу помещают 5-амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-1,2-дигидропиридин-2-он (159 мг, 0,83 ммоль, 1,20 экв.), ГАТУ (210 мг, 0,56 ммоль, 1,10 экв.), ДИЭА (190 мг, 1,53 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформаид (3 мл) и 2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (100 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученный раствор экстрагируют 3x50 мл этилацетата. Полученную смесь

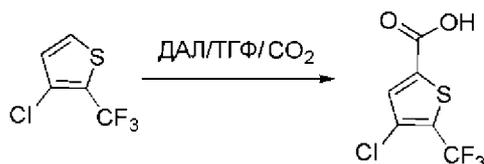
концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт 170 мг (90%) очищают флэш-преп-ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, CH₃CN/H₂O (0,05% ТФК) = 20,0% повышение до CH₃CN/H₂O (0,05% ТФК) = 30,0% в течение 8 мин; Датчик, УФ 254 нм. Это дает 108,6 мг (44% выход) N-[1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества.

[0739] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,66 мин, $m/z = 372,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, ч./млн.) δ 10,71 (с, 1H), 8,74 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 6,53 (т, *J* = 3,7 Гц, 1H), 4,57-4,46 (м, 2H).

Синтез соединения 298: 4-Хлор-N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид



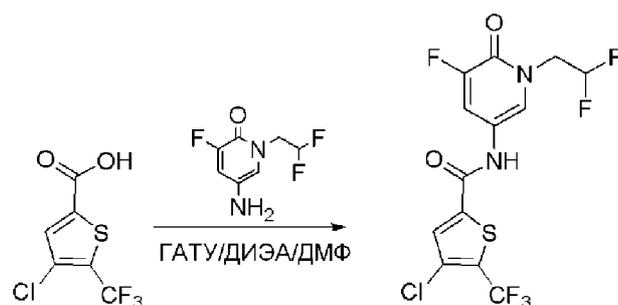
Стадия 1: 4-Хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота



[0740] В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещают 1-хлор-2-(трифторметил)циклопентан (1 г, 5,794 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5 мл) и ДАЛ (0,31 мл, 6,95 ммоль, 1,20 экв.) (2,5 моль/л в ТГФ) при -78°C (жидкий азот/этанол). Полученный раствор перемешивают в течение 30 мин при -78°C, затем медленно порциями добавляют твердый СО₂ (избыток). Полученный раствор перемешивают в течение еще 2 ч при 25°C, и реакционную смесь затем гасят добавлением 4 мл HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагируют 3x20 мл дихлорметана и промывают 3x10 мл насыщенным раствором NaCl. Органические слои объединяют и концентрируют и твердые вещества собирают.

[0741] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 1,13 мин, $m/z = 229$ [M-H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, ч./млн.) δ 8,88 (бар, 1H), 7,31 (с, 1H).

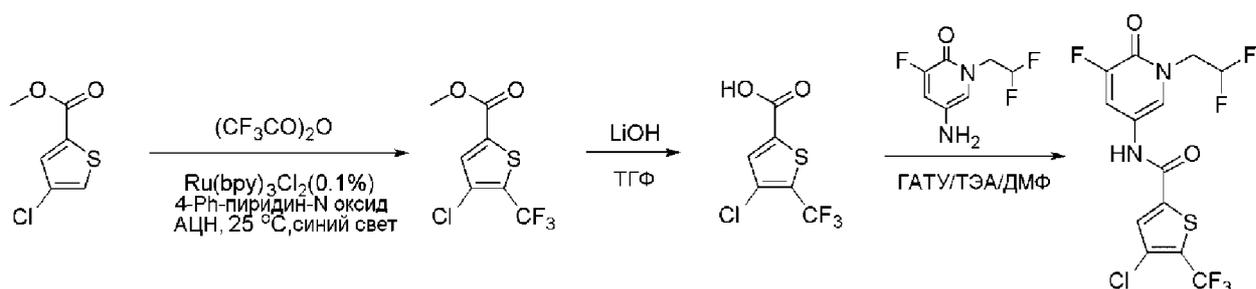
Стадия 2: 4-Хлор-N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид (соединение 298)



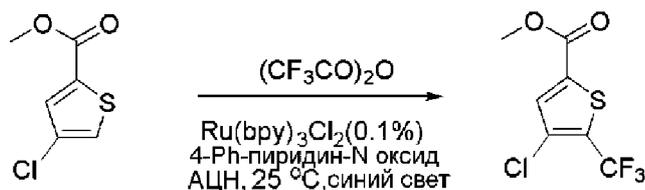
[0742] В 50-мл круглодонную колбу помещают 4-хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (200 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-1,2-дигидропиридин-2-он (199,98 мг, 1,04 ммоль, 1,2 экв.), ГАТУ (428,73 мг, 1,12 ммоль, 1,30 экв.), ДИЭА (336,29 мг, 2,60 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диметилформаид (2 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C и развитие реакции отслеживают ЖХМС. Полученную смесь гасят 10 мл льда/воды. Полученный раствор экстрагируют 3x15 мл этилацетата. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (160 мг; 85%) очищают на преп-ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH₄HCO₃) и АЦН (40% Фаза В вплоть до 65% в 7 мин); Датчик, УФ. Это дает 72 мг (36% выход) 4-хлор-N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

[0743] ЖХМС (ИЭР): ВУ = 2,439 мин, m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, ч./млн.) δ 10,59 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 11,2, 2,6 Гц, 1H), 6,36 (т, J = 3,7 Гц, 1H), 4,53 (тд, J = 15,1, 3,7 Гц, 2H).

Альтернативный синтез соединения 298: 4-Хлор-N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид



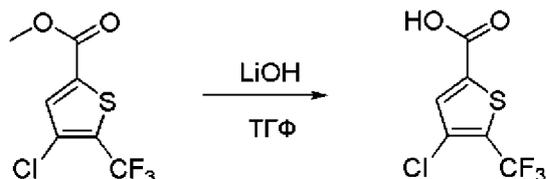
Стадия 1: Метил 4-Хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилат



[0744] В 1-L 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещают 4-фенилпиридин N-оксид (58,43 г, 339,732 ммоль, 2,00 экв.),

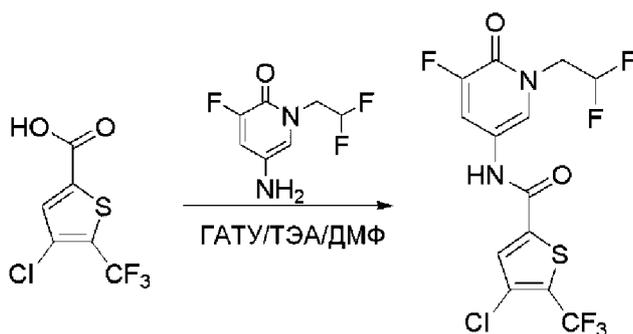
метил 4-хлортиофен-2-карбоксилат (30,00 г, 169,87 ммоль, 1,00 экв.), хлорид трис(бипиридин)рутения(II) (108,79 мг, 0,170 ммоль, 0,001 экв.), АЦН (300 мл), трифторуксусный ангидрид (78,49 г, 373,705 ммоль, 2,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 8 ч при 25°C под синим светом. Твердые вещества отфильтровывают. Полученный раствор экстрагируют 4x300 мл петролейного эфира и концентрируют. Это дает 64 г (51%) метил 4-хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилата в виде красного масла.

Стадия 2: 4-Хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота



[0745] В 1-L 3-горлую круглодонную колбу помещают метил 4-хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксилат (64,00 г, 261,64 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (600 мл), и полученный раствор перемешивают при 0°C. Затем добавляют гидроксид лития (18,80 г, 784,92 ммоль, 3,00 экв.) и H₂O (200 мл) в течение 20 мин. Полученный раствор подвергают взаимодействию при перемешивании в течение дополнительных 4 ч при 25°C. Полученный раствор экстрагируют 50 мл этилацетата. pH значение раствора доводят до 4-5 с HCl. Полученный раствор экстрагируют 3x150 мл этилацетата, и органический слой выпаривают. Это дает 42 г (69%) 4-хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде темно-красного твердого вещества.

Стадия 3: 4-Хлор-N-(1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид



[0746] В 1-литровую круглодонную колбу помещают 4-хлор-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (30,00 г, 130,10 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-1-(2,2-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-он (30,00 г, 156,12 ммоль, 1,20 экв.), ГАТУ (59,36 г, 156,12 ммоль, 1,20 экв.), ДИЭА (50,44 г, 390,30 ммоль, 3,00 экв.), ДМФ (288,46 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Полученный раствор экстрагируют 3x1,2 л этилацетата. Полученную смесь промывают 2x1,2 л воды.

Полученную смесь концентрируют. Остаток помещают в колонку с силикагелем с водой: АЦН (2:3). Это дает 28,14 г (53%) 4-хлор-N-[1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-6-оксопиридин-3-ил]-5-(трифторметил)тиофен-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.

[0747] ЖХМС: (ЭР, m/z): ВУ = 2,618 мин, $m/z=404,95[M+H]^+$; Н-ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 11,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,34 (т, $J = 3,7$ Гц, 1H), 4,51 (тд, $J = 15,1, 3,8$ Гц, 2H).

Пример 2

Анализ ремоделирования SMARCA2 АТФазы и хроматина

[0748] **Общие материалы.** Гидрат динатриевой соли аденозин 5'-трифосфат (АТФ), бицин, желатин бычьей кожи (ЖБК), диметилсульфоксид (ДМСО), доксорубин, глицерин, NERES, NP-40, фенилметансульфонилфторид (ФМСФ), Tris-HCl, раствор гидрохлорида трис(2-карбоксиил)фосфина (TCER) и Tween 20 являются коммерчески доступными.

[0749] **Субстраты.** Мононуклеосомы эритроцитов кур готовят из свежей крови кур, собранной в антикоагулянт и отфильтрованной через марлю. Отфильтрованную кровь кур разводят в буфере А (10 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 10 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂) и центрифугируют при 500g в течение 15 минут для сбора эритроцитов. Ядра эритроцитов собирают ресуспендированием осадка в буфере А, содержащем 0,3% NP-40 детергента. Смесь перемешивают магнитной мешалкой в течение 10 мин и центрифугируют при 4000g в течение 10 минут. Ресуспендирование, перемешивание и центрифугирование повторяют два раза, затем конечный ядерный осадок ресуспендируют в буфере А + 0,3% NP-40 и хранят при -80°C до очистки. Для нуклеосомной очистки аликвоты ядер быстро оттаивают и промывают пять раз буфером В (10 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ ФМСФ) и собирают центрифугированием при 2800g в течение 10 минут. Осадки ресуспендируют в буфере В и обрабатывают 100 Ед/мл микрококковой нуклеазы в течение 40 минут при 37°C. Реакцию завершают добавлением 2 мМ ЭДТК и центрифугируют при 2800g в течение 10 минут. Ядра затем лизируют ресуспендированием осадка в 1 мМ ЭДТК и 1 мМ ФМСФ и пассируют смесь через 22G иглу 4-5 раз. Затем раствор центрифугируют при 15000g в течение 20 минут, и супернатант лизируют через шприц еще два раза и супернатанты объединяют после центрифугирования. Оставшийся осадок лизируют через шприц еще два раза и супернатанты объединяют после центрифугирования. Объединенные супернатанты затем очищают эксклюзионной хроматографией по размеру (GE Sephacryl S300 HR 50/100) в буфере С (10 мМ NERES, pH 7,5, 10 мМ KCl, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ ФМСФ, 10% глицерин). Фракции анализируют электрофорезом на агарозном геле и SDS-PAGE, и фракции,

содержащие мононуклеосомы, объединяют и хранят при -80°C .

[0750] **Молекулярная биология:** Клон транскрипта полноразмерной изоформы 1 SMARCA2 человека (P51531) амплифицируют из библиотеки кДНК, включающей N-концевую HIS метку (MGSHHHHHHHSG), слитую непосредственно с Ser2 из SMARCA2, и C-FLAG метку (YKDDDDK), слитую непосредственно с Glu1590 из SMARCA2. Амплифицированный ген субклонировать в pFastBacI (Life Technologies).

[0751] **Экспрессия белка:** Создают рекомбинантный бакуловирус, и сверхэкспрессию белка проводят через инфицирование экспоненциально растущую культуру Sf21 клеток насекомых при $1,24 \times 10^6$ клеток/мл с MOI 0,1. Инфицирование проводят в течение 76 часов, собирают центрифугированием и хранят при -80°C для очистки.

[0752] **Белковая очистка:**

[0753] Экспрессированный полноразмерный SMARCA2 очищают из клеточной пасты аффинной хроматографией FLAG с последующей анионообменной хроматографией. Белок диализуют в буфер для хранения, содержащий 25 мМ HEPES, 300 мМ KCl, 10% Глицерина, pH 7,9, 1 мМ TCEP и 0,01% Tween-20. Чистоту белка измеряют как 74% с применением микрокапиллярного гель-электрофореза.

[0754] Спрогнозированная трансляция для HIS-SMARCA2-FL-FLAG представлена в другом месте в SEQ ID NO: 1.

Общая методика анализа активности SMARCA2 и SMARCA4 АТФазы

[0755] Анализы SMARCA2 или SMARCA4 АТФазы идентичны. Анализы SMARCA2 или SMARCA4 АТФазы проводят в буфере, состоящем из 20 мМ Бицина (pH 7,5), 10 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 1 мМ TCEP, 0,005% ЖБК и 0,002% Tween 20, приготовленном в день использования. Соединения в 100% ДМСО 3-кратно серийно разводят с получением 10-точечной кривой для определения IC_{50} , и 0,2 мкл переносят в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном (Greiner) с применением жидкостного манипулятора Echo (Labcyte). ДМСО (0,2 мкл) добавляют в столбцы 11, 12, 23, 24, ряды А-Н для контроля максимального сигнала, и 0,2 мкл доксорубина, известного интеркалятора ДНК, добавляют в столбцы 11, 12, 23, 24, ряды I-P для контроля минимального сигнала. Фермент SMARCA2 или SMARCA4 (10 мкл) добавляют к соединениям и инкубируют с соединениями в течение 30 мин при комнатной температуре. Анализ SMARCA2 или SMARCA4 АТФазы начинают добавлением 10 мкл смеси мононуклеосом кур и АТФ (конечный объем = 20 мкл). Конечные концентрации компонентов анализа были следующие: SMARCA2 или SMARCA4 - 5 нМ, АТФ - 250 мкМ, мононуклеосомы кур - 10 нМ, доксорубин в лунках контроля минимального сигнала - 50

мкМ и концентрация ДМСО составляет 1%. 5 мкл реакционной смеси переносят из 384-луночного полипропиленового планшета в белый непрозрачный полистирольный 384-луночный планшет. Через 60 минут, анализы завершают добавлением 5 мкл ADP-Glo™ Reagent (Promega). Через 40 минут, люциферазную реакцию начинают добавлением 10 мкл Kinase Detection Reagent (Promega) и инкубируют в течение 1 часа. Продукт ADP, созданный из реакции SMARCA2 или SMARCA4 АТФазы, определяют через интенсивность люминесценции. Значения IC₅₀ для соединений по описанию перечислены в таблицах 3.1, 3a.1 и 3b.1 ниже (“А” означает IC₅₀ <100 нМ; “В” означает IC₅₀ от 100 нМ до 1 мкМ; “С” означает IC₅₀ от >1 мкМ до 10 мкМ; “D” означает IC₅₀ от >10 мкМ до 50 мкМ; “Е” означает IC₅₀ >50 мкМ; “-” или “НО” означает не определено).

Таблица 3.1: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
1	2,724	116	39,3	231	0,1417
2	33,25	117	> 50	232	0,02489
3	>50	118	>50	233	7,629
4	>50	119	>50	234	0,4783
5	>50	120	>50	235	0,05915
6	>50	121	>50	236	0,1247
7	>50	122	>50	237	0,201
8	>50	123	1,195	238	0,2324
9	>50	124	>50	239	>50
10	>50	125	0,03086	240	0,6257
11	>50	126	46,8	241	0,1119
12	>50	127	0,2516	242	0,03887
13	>50	128	0,07867	243	1,643
14	>50	129	0,05117	244	>50
15	>50	130	0,147	245	2
16	>50	131	0,1127	246	1,349
17	4,058	132	0,1425	247	2,027
18	19,53	133	0,3426	248	21,01
19	>50	134	0,1485	249	0,03584
20	>50	135	0,2933	250	25,4

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
21	2,037	136	0,05772	251	0,1306
22	НО	137	0,02599	252	>50
23	НО	138	0,00642	253	>50
24	НО	139	0,01964	254	5,813
25	НО	140	0,04671	255	16,73
26	19,6	141	0,09409	256	6,339
27	НО	142	0,04745	257	19,12
28	НО	143	0,1214	258	>50
29	НО	144	0,2452	259	0,05115
30	НО	145	3,014	260	0,01528
31	НО	146	1,017	261	7,375
32	>50	147	17,13	262	15,32
33	>50	148	0,01266	263	21,6
34	28,5	149	>50	264	6,227
35	>50	150	0,02662	265	0,08147
36	>50	151	0,02043	266	>50
37	>50	152	0,1656	267	>50
38	НО	153	0,1472	268	16,65
39	НО	154	1,93	269	5,187
40	2,63	155	0,1627	270	>50
41	>50	156	0,2346	271	>50
42	12,6	157	1,5	272	>50
43	1,261	158	1,85	273	>50
44	>50	159	0,1936	274	>50
45	43,14	160	0,224	275	0,3813
46	11,14	161	0,5535	276	28,68
47	>50	162	0,1936	277	>50
48	14,08	163	0,3094	278	>50
49	>50	164	0,3105	279	24
50	>50	165	0,3434	280	>50
51	46,4	166	2,723	281	>50

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
52	>50	167	0,6095	282	>50
53	1,478	168	0,2755	283	33,18
54	>50	169	0,3749	284	3,214
55	>50	170	0,376	285	0,02722
56	>50	171	>50	286	9,485
57	>50	172	0,238	287	1,277
58	1,305	173	0,03917	288	>50
59	>50	174	0,3883	289	10,56
60	16,7	175	2,04	290	0,1359
61	>50	176	0,0552	291	>50
62	>50	177	>50	292	6,83
63	>50	178	30,83	293	0,1268
64	>50	179	>50	294	0,1171
65	28,4	180	0,08455	295	0,173
66	>50	181	0,1139	296	0,09398
67	>50	182	0,03553	297	0,07568
68	8,552	183	>50	298	0,02411
69	2,517	184	>50	299	>50
70	16,7	185	>50	300	2,735
71	>50	186	15,64	301	16,71
72	33,2	187	0,1584	302	>50
73	11,5	188	0,0305	303	>50
74	17,24	189	0,00909	304	>50
75	0,4365	190	0,0201	305	>50
76	>50	191	0,04589	306	>50
77	>50	192	0,01706	307	0,9403
78	>50	193	1,229	308	23,3
79	>50	194	3,116	309	29,6
80	0,2091	195	7,59	310	>50
81	0,2229	196	0,03824	311	>50
82	14,79	197	0,2815	312	>50

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
83	20,8	198	0,1073	313	>50
84	0,1969	199	>50	314	>50
85	11,98	200	48,28	315	>50
86	0,3646	201	>50	316	>50
87	>50	202	>50	317	>50
88	>50	203	0,04068	318	2,883
89	>50	204	1,26	319	1,317
90	>50	205	3,489	320	0,1514
91	>50	206	0,3174	321	0,1>505
92	>50	207	0,07293	322	>50
93	>50	208	0,123	323	0,01923
94	3,153	209	>50	324	0,03494
95	>50	210	0,2066	325	0,0355
96	>50	211	2,309	326	3,778
97	>50	212	8,522	327	0,8459
98	>50	213	17,87	328	0,03836
99	>50	214	29,9	329	0,03122
100	>50	215	0,07099	330	0,04223
101	0,07411	216	>50	331	0,1715
102	4,124	217	>50	332	0,3313
103	0,356	218	>50	333	0,4169
104	0,192	219	>50	334	0,1817
105	27,83	220	0,4877	335	7,464
106	0,4172	221	1,452	336	1,241
107	36,72	222	1,31	337	0,03369
108	>50	223	18,38	338	0,08896
109	0,1733	224	>50	339	0,9429
110	>50	225	>50	340	0,6948
111	>50	226	>50	341	0,6682
112	>50	227	>50	342	0,2777
113	14,07	228	>50	343	0,02304

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
114	9,415	229	0,6015	345	0,0165
115	>50	230	>50	346	0,1807

Таблица 3.2: Ингибирование SMARCA4 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
1	39,58	116	>50	231	0,544
2	>50	117	>50	232	0,1109
3	>50	118	>50	233	36,4
4	>50	119	>50	234	1,741
5	>50	120	>50	235	0,2723
6	>50	121	>50	236	0,555
7	>50	122	>50	237	0,8631
8	>50	123	11,6	238	0,8791
9	>50	124	>50	239	>50
10	>50	125	0,1082	240	2,391
11	>50	126	>50	241	0,6532
12	>50	127	0,5268	242	0,1677
13	>50	128	0,1609	243	11,72
14	>50	129	0,1959	244	>50
15	>50	130	0,4434	245	12,1
16	>50	131	0,3033	246	6,37
17	26,59	132	0,2996	247	10,7
18	>50	133	2,18	248	>50
19	>50	134	0,6305	249	0,2599
20	>50	135	1,996	250	>50
21	8,998	136	0,1843	251	0,6231
22	>50	137	0,1113	252	>50
23	>50	138	0,01606	253	>50
24	>50	139	0,05408	254	47,1

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
25	>50	140	0,1466	255	>50
26	>50	141	0,352	256	21,35
27	>50	142	0,1626	257	23,74
28	>50	143	0,3307	258	>50
29	>50	144	1,174	259	0,2278
30	>50	145	11,99	260	0,06542
31	>50	146	3,588	261	24,44
32	>50	147	>50	262	25,94
33	>50	148	0,0>5075	263	27,36
34	>50	149	>50	264	38,5
35	>50	150	0,09482	265	0,5903
36	>50	151	0,06741	266	>50
37	>50	152	0,6164	267	>50
38	HO	153	0,7145	268	41,79
39	HO	154	8,08	269	24,85
40	11,6	155	0,5289	270	>50
41	HO	156	0,8838	271	>50
42	HO	157	11,05	272	>50
43	HO	158	13,73	273	>50
44	>50	159	0,7589	274	>50
45	HO	160	0,864	275	2,098
46	HO	161	4,031	276	47,1
47	HO	162	0,9398	277	>50
48	>50	163	1,168	278	>50
49	HO	164	1,343	279	>50
50	HO	165	1,074	280	>50
51	>50	166	16,64	281	>50
52	>50	167	2,863	282	>50
53	16,7	168	1,27	283	>50
54	>50	169	1,415	284	30,65
55	>50	170	2,428	285	0,08683

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
56	>50	171	>50	286	16,68
57	>50	172	1,071	287	3,664
58	13,57	173	0,2159	288	>50
59	>50	174	1,475	289	42,6
60	34,69	175	5,603	290	0,6796
61	>50	176	0,2669	291	>50
62	>50	177	>50	292	8,482
63	>50	178	37,7	293	0,2997
64	>50	179	>50	294	0,3865
65	>50	180	0,3828	295	0,7355
66	>50	181	0,3135	296	0,5195
67	>50	182	0,1265	297	0,448
68	>50	183	>50	298	0,1647
69	11,69	184	>50	299	>50
70	>50	185	>50	300	5,961
71	>50	186	>50	301	>50
72	>50	187	0,616	302	>50
73	35,6	188	0,1187	303	>50
74	31,5	189	0,03368	304	>50
75	1,515	190	0,08514	305	>50
76	>50	191	0,184	306	>50
77	>50	192	0,08741	307	3,273
78	>50	193	8,933	308	>50
79	>50	194	21,88	309	>50
80	0,7578	195	29,8	310	>50
81	0,7228	196	0,1808	311	>50
82	28,9	197	0,8309	312	>50
83	>50	198	0,283	313	>50
84	1,119	199	>50	314	>50
85	34,69	200	45,3	315	>50
86	0,6685	201	>50	316	>50

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
87	>50	202	>50	317	>50
88	>50	203	0,118	318	13,48
89	>50	204	5,777	319	16,62
90	>50	205	22,64	320	0,5621
91	>50	206	0,6487	321	0,6345
92	>50	207	0,3418	322	>50
93	>50	208	0,6322	323	0,06831
94	11,5	209	>50	324	0,1374
95	>50	210	0,6936	325	0,1626
96	>50	211	27,51	326	17,17
97	>50	212	>50	327	1,511
98	>50	213	>50	328	0,108
99	НО	214	>50	329	0,1113
100	НО	215	0,4915	330	0,1169
101	0,2374	216	>50	331	0,9243
102	18,6	217	>50	332	2,2
103	0,531	218	>50	333	0,8413
104	0,229	219	>50	334	0,3374
105	>50	220	1,932	335	45,1
106	0,8384	221	6,277	336	5,866
107	>50	222	10,16	337	0,1042
108	>50	223	>50	338	0,3631
109	0,5589	224	>50	339	2,318
110	>50	225	>50	340	4,892
111	>50	226	>50	341	9,282
112	>50	227	>50	342	0,7385
113	16,64	228	>50	343	0,1075
114	14,35	229	1,884	345	0,03789
115	16,7	230	>50	346	0,6057

Таблица 3а.1: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC _{>50}
1a	>50	24a	>50	47a	>50
2a	>50	25a	>50	48a	>50
3a	>50	26a	>50	49a	>50
4a	>50	27a	>50	50a	>50
5a	>50	28a	>50	51a	>50
6a	>50	29a	>50	52a	>50
7a	>50	30a	>50	53a	>50
8a	>50	31a	>50	54a	>50
9a	>50	32a	>50	55a	>50
10a	>50	33a	>50	56a	>50
11a	>50	34a	>50	57a	>50
12a	>50	35a	>50	58a	>50
13a	>50	36a	>50	59a	>50
14a	>50	37a	>50	60a	14,26
15a	>50	38a	>50	61a	>50
16a	26,8	39a	>50	62a	44
17a	>50	40a	>50	63a	>50
18a	>50	41a	>50	64a	>50
19a	>50	42a	13,17	65a	4,91
20a	>50	43a	>50	66a	32,1
21a	>50	44a	42,5	67a	>50
22a	>50	45a	>50	68a	>50
23a	>50	46a	42,7	69a	1,533
				70a	8,001
				71a	2,72

Таблица 3а.2: Ингибирование SMARCA4 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
1a	>50	24a	>50	47a	>50

2a	>50	25a	>50	48a	>50
3a	>50	26a	>50	49a	>50
4a	>50	27a	>50	50a	>50
5a	>50	28a	>50	51a	>50
6a	>50	29a	>50	52a	>50
7a	>50	30a	>50	53a	>50
8a	>50	31a	>50	54a	>50
9a	>50	32a	>50	55a	>50
10a	>50	33a	>50	56a	>50
11a	>50	34a	>50	57a	>50
12a	>50	35a	>50	58a	>50
13a	>50	36a	>50	59a	>50
14a	>50	37a	>50	60a	46,7
15a	>50	38a	>50	61a	>50
16a	>50	39a	>50	62a	48,2
17a	>50	40a	>50	63a	>50
18a	>50	41a	>50	64a	>50
19a	НО	42a	>50	65a	27,02
20a	>50	43a	>50	66a	>50
21a	>50	44a	>50	67a	>50
22a	>50	45a	>50	68a	>50
23a	>50	46a	41,1	69a	8,485
				70a	25,09
				71a	39,58

Таблица 3b.1: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
1b	>50	9b	43,7	17b	0,6448
2b	>50	10b	>50	18b	0,9172
3b	>50	11b	>50	19b	2,024
4b	42	12b	>50	20b	2,456
5b	>50	13b	>50	21b	>50

6b	>50	14b	>50	22b	>50
7b	>50	15b	>50	23b	>50
8b	>50	16b	>50		

Таблица 3б.2: Ингибирование SMARCA4 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
1b	>50	9b	>50	17b	4,783
2b	>50	10b	>50	18b	5,343
3b	>50	11b	>50	19b	12,62
4b	>50	12b	>50	20b	11,46
5b	>50	13b	>50	21b	>50
6b	>50	14b	>50	22b	>50
7b	>50	15b	>50	23b	>50
8b	>50	16b	>50		

Таблица 3с.1: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
1с	0,402	61с	0,02665	121с	0,1911
2с	24,57	62с	0,008047	122с	0,05203
3с	40	63с	0,03335	123с	0,471
4с	6,982	64с	0,008785	124с	0,01085
5с	0,02851	65с	0,03367	125с	0,05223
6с	0,9006	66с	0,2362	126с	0,235
7с	>50	67с	0,3706	127с	0,3518
8с	>50	68с	0,06714	128с	0,2108
9с	2,88	69с	1,004	129с	0,05131
10с	3,351	70с	0,2601	130с	0,01657
11с	>50	71с	0,09202	131с	0,008677
12с	34,8	72с	0,21	132с	5.>503
13с	>50	73с	0,8471	133с	0,01385

14c	>50	74c	0,06751	134c	0,00812
15c	>50	75c	0,01997	135c	39,5
16c	>50	76c	24,1	136c	0,02625
17c	>50	77c	6,555	137c	0,3004
18c	>50	78c	0,09829	138c	0,0288
19c	>50	79c	0,0568	139c	0,05994
20c	>50	80c	0,1614	140c	0,03397
21c	0,2676	81c	0,07982	141c	0,02796
22c	0,03012	82c	0,009882	142c	0,04993
23c	0,1728	83c	0,01943	143c	0,006077
24c	11,28	84c	1,85	144c	0,02011
25c	0,0142	85c	0,08113	145c	0,08168
26c	5,413	86c	0,01722	146c	9,545
27c	>50	87c	>50	147c	5,24
28c	>50	88c	>50	148c	0,1464
29c	25,4	89c	>50	149c	8,034
30c	>50	90c	>50	1>50c	0,008977
31c	>50	91c	>50	151c	0,02962
32c	5,668	92c	0,1198	152c	4,688
33c	8,902	93c	>50	153c	0,2113
34c	0,0938	94c	>50	154c	0,07113
35c	0,6984	95c	0,603	155c	30,77
36c	>50	96c	10,53	156c	0,3467
37c	0,4822	97c	0,0607	157c	0,4815
38c	>50	98c	0,1085	158c	2,519
39c	0,07798	99c	0,04064	159c	0,01672
40c	0,09954	100c	6,813	160c	0,1911
41c	0,08268	101c	>50	161c	HO
42c	0,2033	102c	>50	162c	HO
43c	0,1304	103c	31,28	163c	HO
44c	1,04	104c	22,4	164c	HO
45c	0,09806	105c	0,04069	165c	HO
46c	>50	106c	0,028	166c	HO
47c	0,06495	107c	0,05078	167c	HO

48с	25,3	108с	0,08179	168с	НО
49с	16,78	109с	0,06249	169с	НО
50с	2,615	110с	>50	170с	НО
51с	>50	111с	0,01048	171с	НО
52с	>50	112с	>50	172с	НО
53с	>50	113с	0,03448	173с	НО
54с	0,04523	114с	30,54	174с	НО
55с	0,07784	115с	>50	175с	НО
56с	0,2968	116с	0,2063	176с	9,19
57с	0,02089	117с	0,00522	177с	0,0127
58с	0,04472	118с	40,27	178с	0,02145
59с	0,1321	119с	6,172	179с	НО
60с	0,2515	120с	0,09094		

Таблица 3с.2: Ингибирование SMARCA4 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA4 IC _{>50}	№ соед.	FL- SMARCA4 IC _{>50}	№ соед.	FL- SMARCA4 IC _{>50}
1с	>50	61с	0,08666	121с	0,3841
2с	>50	62с	0,02684	122с	0,1295
3с	>50	63с	0,1004	123с	1,074
4с	18,07	64с	0,02972	124с	0,01774
5с	0,07592	65с	0,1542	125с	0,1655
6с	0,679	66с	0,772	126с	0,9569
7с	>50	67с	0,8067	127с	0,9>501
8с	>50	68с	0,1212	128с	0,823
9с	7,82	69с	3,766	129с	0,1432
10с	7,129	70с	0,3854	130с	0,04404
11с	>50	71с	0,3036	131с	0,01374
12с	>50	72с	1,547	132с	11,35
13с	>50	73с	2,93	133с	0,0607
14с	>50	74с	0,2449	134с	0,0128
15с	>50	75с	0,0545	135с	35,8
16с	>50	76с	>50	136с	0,1174

17c	>50	77c	30,51	137c	0,5582
18c	>50	78c	0,2565	138c	0,06568
19c	>50	79c	0,1427	139c	0,1861
20c	>50	80c	0,4941	140c	0,06326
21c	0,5732	81c	0,1984	141c	0,05981
22c	0,06075	82c	0,06615	142c	0,119
23c	0,2192	83c	0,06295	143c	0,008168
24c	38,7	84c	28,9	144c	0,06911
25c	0,08>508	85c	0,2334	145c	0,2084
26c	6,274	86c	0,04513	146c	15,3
27c	>50	87c	>50	147c	7,956
28c	>50	88c	>50	148c	0,4324
29c	41,4	89c	>50	149c	16,08
30c	>50	90c	>50	150c	0,01452
31c	>50	91c	>50	151c	0,1108
32c	12,46	92c	0,346	152c	37,5
33c	8,155	93c	>50	153c	0,4391
34c	0,2326	94c	>50	154c	0,1468
35c	0,9047	95c	5,708	155c	36,16
36c	>50	96c	29,31	156c	0,6595
37c	2,492	97c	0,1907	157c	4,728
38c	>50	98c	0,2873	158c	8,236
39c	0,1432	99c	0,08012	159c	0,1053
40c	0,2586	100c	27,6	160c	0,3841
41c	0,2499	101c	>50	161c	HO
42c	0,4773	102c	>50	162c	HO
43c	0,3291	103c	26	163c	HO
44c	2,191	104c	29,6	164c	HO
45c	0,2322	105c	0,1715	165c	HO
46c	>50	106c	0,05335	166c	HO
47c	0,177	107c	0,1416	167c	HO
48c	>50	108c	0,1997	168c	HO
49c	16,8	109c	0,1586	169c	HO
50c	22,1	110c	>50	170c	HO

51c	>50	111c	0,02651	171c	НО
52c	>50	112c	>50	172c	НО
53c	>50	113c	0,1109	173c	НО
54c	0,1656	114c	>50	174c	НО
55c	0,269	115c	>50	175c	НО
56c	1,036	116c	0,5475	176c	9,19
57c	0,0999	117c	0,00699	177c	0,07973
58c	0,178	118c	>50	178c	0,06674
59c	0,3786	119c	16,09	179c	НО
60c	0,492	120c	0,2391		

Таблица 3d.1: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA2 IC _{>50}	№ соед.	FL- SMARCA2 IC _{>50}	№ соед.	FL- SMARCA2 IC ₅₀
1d	>50	52d	34	97d	2,695
2d	>50	53d	>50	98d	0,03064
3d	>50	54d	9,192	99d	0,1948
4d	32	55d	0,0926	100d	0,00606
5d	>50	56d	0,09838	101d	0,166
6d	22,37	57d	0,05157	102d	0,01936
7d	>50	58d	0,06189	103d	>50
8d	>50	59d	0,03406	104d	0,02997
9d	>50	60d	0,018	105d	0,03141
16d	16,7	61d	0,197	106d	2,185
17d	>50	62d	0,02246	107d	0,5723
18d	>50	63d	0,1649	108d	0,5421
19d	>50	64d	0,1651	109d	1,064
20d	7,373	65d	2,361	110d	1,466
21d	16,67	66d	0.>5053	111d	1,704
22d	6,38	67d	0,01463	112d	0,3449
23d	12,46	68d	0,07249	113d	0,967
24d	18,41	69d	0,02658	114d	0,1116
25d	>50	70d	1,689	115d	0,03584

26d	>50	71d	0,5359	116d	0,2519
27d	>50	72d	0,4806	117d	22,4
28d	>50	73d	0,0109	118d	0,2446
29d	>50	74d	0,4625	119d	0,9615
30d	>50	75d	0,9478	120d	0,07005
31d	48,1	76d	1,314	121d	16,8
32d	>50	77d	0,1597	122d	0,2528
33d	>50	78d	0,05755	123d	0,5199
34d	>50	79d	0,04318	124d	>50
35d	>50	80d	0,2235	125d	0,03566
36d	36,5	81d	0,06701	126d	1,578
37d	>50	82d	1,363	127d	0,5862
38d	>50	83d	0,465	128d	>50
39d	>50	84d	8,575	129d	0,05838
40d	>50	85d	0,104	130d	0,0309
41d	>50	86d	0,1007	131d	>50
42d	27,62	87d	0,9784	132d	>50
43d	>50	88d	0,5765	133d	0,0461
44d	29,55	89d	0,1869	134d	0,0188
45d	>50	90d	1,387	135d	0,16
46d	>50	91d	0,0229	136d	0,0419
47d	25,1	92d	0,03135	137d	>50
48d	>50	93d	0,04308	138d	1,68
49d	>50	94d	1,768	139d	3,1
50d	34,55	95d	0,3339	140d	0,772
51d	>50	96d	0,03815		

Таблица 3d.2: Ингибирование SMARCA4 соединениями по описанию.

№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀	№ соед.	FL- SMARCA4 IC ₅₀
1d	>50	52d	>50	97d	3,38
2d	>50	53d	>50	98d	0,1213
3d	>50	54d	28,44	99d	0,2443

4d	>50	55d	0,246	100d	0,008526
5d	>50	56d	0,5353	101d	0,2846
6d	>50	57d	0,1906	102d	0,04635
7d	>50	58d	0,102	103d	>50
8d	>50	59d	0,2676	104d	0,08204
9d	>50	60d	0,03627	105d	0,09055
16d	>50	61d	0,6545	106d	5,629
17d	>50	62d	0,05706	107d	1,537
18d	>50	63d	0,5178	108d	1,778
19d	>50	64d	0,498	109d	3,161
20d	28,9	65d	7,794	110d	4,615
21d	>50	66d	1,29	111d	5,102
22d	28,9	67d	0,03715	112d	2,136
23d	15,29	68d	0,2048	113d	2,882
24d	>50	69d	0,1201	114d	0,3723
25d	>50	70d	4,751	115d	0,09928
26d	>50	71d	1,256	116d	0,6734
27d	>50	72d	1,308	117d	>50
28d	>50	73d	0,0327	118d	0,5439
29d	>50	74d	1,014	119d	2,224
30d	>50	75d	11,25	120d	0,2012
31d	>50	76d	10,18	121d	17,25
32d	>50	77d	0,4631	122d	0,8346
33d	>50	78d	0,3773	123d	1,578
34d	>50	79d	0,3096	124d	>50
35d	>50	80d	1,138	125d	0,09292
36d	>50	81d	0,2414	126d	4,373
37d	>50	82d	8,091	127d	1,446
38d	>50	83d	2,393	128d	>50
39d	>50	84d	>50	129d	0,161
40d	>50	85d	0,5962	130d	0,132
41d	>50	86d	0,5118	131d	>50
42d	>50	87d	4,986	132d	>50
43d	>50	88d	3,966	133d	0,165

44d	>50	89d	2,068	134d	0,0587
45d	>50	90d	2,713	135d	0,334
46d	>50	91d	0,06983	136d	0,0852
47d	>50	92d	0,1553	137d	>50
48d	>50	93d	0,1473	138d	4,61
49d	>50	94d	17,92	139d	6,7
50d	>50	95d	1,06	140d	1,77
51d	>50	96d	0,09733		

Общая методика анализа активности SMARCA2 FRET нуклеосомного ремоделирования

[0756] Анализ SMARCA2 FRET нуклеосомного ремоделирования проводят в буфере, состоящем из 20 мМ Бицина (pH 7,5), 10 мМ KCl, 0,15 мМ MgCl₂, 1 мМ ТСЕР, 0,005% ЖБК и 0,002% Tween 20, приготовленном в день применения. Соединения в 100% ДМСО (0,2 мкл) переносят в черные полистироловые низкообъемные 384-луночные планшеты, с получением 10-точечной кривой для определения IC₅₀. ДМСО (0,2 мкл) добавляют в столбцы 11, 12, 23, 24, ряды А-Н для контроля максимального сигнала и 0,2 мкл SMARCA2 контрольного соединения (соединение 138) добавляют в столбцы 11, 12, 23, 24, ряды I-P для контроля максимального сигнала. Фермент SMARCA2 (8 мкл) добавляют к соединениям электронным мультисканальным пипет-дозатором и инкубируют с соединениями в течение 30 мин при комнатной температуре. Анализ SMARCA2 ремоделирования начинают добавлением 2 мкл субстрата для анализа нуклеосомного ремоделирования и смеси АТФ (конечный объем = 10 мкл). Конечные концентрации компонентов анализа следующие: SMARCA2 - 5 нМ, АТФ - 85 мкМ, субстрат для анализа нуклеосомного ремоделирования - 6 нМ, контрольное соединение (соединение 138) в лунках контроля минимального сигнала - 1 мкМ и концентрация ДМСО составляет 2%. Анализы заканчивают через 15 минут добавлением 2 мкл ЭДТК (конечная концентрация 25 мМ). Активность SMARCA2 ремоделирования определяют измерением соотношения флуоресценции Cy3 и Cy5 меток ($\lambda_{em} = 531$ нм, $\lambda_{ex} = 579$ и 685 нм). Ремоделирование нуклеосомного субстрата вызывает повышение расстояния между Cy3 и Cy5 метками и, следовательно, снижение FRET и повышение соотношения флуоресценции Cy3/Cy5.

Расчет процента ингибирования

$$\% \text{ инг} = 100 - \frac{\text{сигнал}_{\text{соед}} - \text{сигнал}_{\text{мин}}}{\text{сигнал}_{\text{макс}} - \text{сигнал}_{\text{мин}}} \times 100$$

[0757] Где *сигналом* является интенсивность люминесценции или $Cy3/Cy5$ соотношение в аналитической лунке и \min и \max являются соответствующими контролями минимального и максимального сигнала.

Четырехпараметрическая подгонка IC_{50}

$$Y = \text{Низ} + \frac{(\text{Верх} - \text{Низ})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{коэффициентХилла}}\right)}$$

[0758] Где Y является % ингибирования и X является концентрацией соединения, и верхнее и нижнее плато случайно могут быть зафиксированы как 100 или 0, соответственно, в трехпараметрической подгонке. Результаты показаны в таблице 4 (“А” означает $IC_{50} < 100$ нМ; “В” означает IC_{50} от 100 нМ до 1 мкМ; “С” означает IC_{50} от >1 мкМ до 10 мкМ; “D” означает IC_{50} от >10 мкМ до 50 мкМ; “Е” означает $IC_{50} > 50$ мкМ; “-” или “НО” означает не определено).

Таблица 4: Результаты анализа ремоделирования

Соед. №	SMARCA2 Ремоделирование IC_{50}	Соед. №	SMARCA2 Ремоделирование IC_{50}
1	7,115	150	0,02174
101	0,314	151	0,02875
125	0,06608	173	0,0758
128	0,223	176	0,0818
129	0,1141	188	0,0222
131	0,171	189	0,0234
136	0,0288	190	0,035
137	0,02904	191	0,0653
138	0,01428	192	0,0219
139	0,0253	196	0,0181
140	0,089	249	0,07
141	0,399	260	0,0182
142	0,06	265	0,143
143	0,168	285	0,00922
144	1,269	290	0,407
145	5,059	295	0,499
146	2,573	298	0,0471
148	0,02224		

Пример 3. Анализ долгосрочной пролиферации (LTP)

Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток: суспензия клеточных линий

[0759] Для оценки пролиферации и жизнеспособности клеток в клеточных колониях, культивированных в суспензии, экспоненциально растущие клетки высевают, трижды, в 96-луночные планшеты с предварительно определенной плотностью с получением роста в логарифмически-линейной фазе в течение периода анализа в конечном объеме 150 мкл. Клетки инкубируют в присутствии повышающихся концентраций соединения 139 вплоть до 10 мкМ. Количество жизнеспособных клеток определяют каждые 3–4 дня в течение вплоть до 14 дней через цитометрию с визуализацией лазерным сканированием. В дни подсчета клеток, среду для выращивания и соединение 139 меняют, и клетки расщепляют обратно до исходной плотности. Общее количество клеток выражают как скорректированные расщеплением жизнеспособные клетки на лунку. Для каждой клеточной линии, значения IC_{50} определяют из кривых концентрационной зависимости в каждый момент времени. Значения IC_{50} для разных клеточных линий рака легкого суммированы на фигуре 1 и в таблице 5 ниже. IC_{50} соединений по описанию на 15 день в клетках A549 суммированы в таблице 6. В обеих таблицах, “А” означает $IC_{50} < 100$ нМ; “В” означает IC_{50} от 100 нМ до 1 мкМ; “С” означает IC_{50} от >1 мкМ до 10 мкМ; “D” означает IC_{50} от >10 мкМ до 50 мкМ; “Е” означает $IC_{50} > 50$ мкМ; “-” или “НО” означает не определено.

Таблица 5: Статистика ингибирования SMARCA2 в разных линиях раковых клеток соединениями по описанию

Клеточная линия	Соед. 139 IC_{50}	Соед. 298 IC_{50}	Соед. 82с IC_{50}	SMARCA4 белок	Признак рака	Подтип рака
A549	0,316	0,142	0,259	Отсутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
CALU6	1,21	1,4		Присутствует	НМКРЛ легкого	недифференцированная карцинома
CORL105	0,095	0,715	0,17	Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
CORL23	1,7	1,4		Присутствует	НМКРЛ легкого	крупноклеточная карцинома
COV644		5,6			Рак яичников	NS

DLD1		1,4		Присутствует	Рак толстой кишки	аденокарцинома
HCC15	0,677	0,569		Отсутствует	НМКРЛ легкого	плоскоклеточная карцинома
HCC44	1,266	3,3		Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
HCT116	0,169	0,836	0,142	Присутствует	Рак толстой кишки	NS
HS766T	1	10			Рак поджелудочной железы	протоковая карцинома
HT1376		0,385			Рак мочевого пузыря	переходноклеточная карцинома
MIAPAC A2		0,871			Рак поджелудочной железы	протоковая карцинома
NCIH1299	0,857	0,548	1,7		НМКРЛ легкого	немелкоклеточная карцинома
NCIH1437	1,5	1,4		Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1563	2,3	1,1		Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1568	0,395	0,509	10	Отсутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1573	0,504	0,701		Отсутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1581			10	Отсутствует	НМКРЛ легкого	крупноклеточная карцинома
NCIH1693	0,101	0,202		Отсутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1975	10	10		Присутствует	НМКРЛ легкого	немелкоклеточная карцинома
NCIH2030	1,145	1,1		Отсутствует	НМКРЛ легкого	немелкоклеточная карцинома

NCIH2085	0,314		10	Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH2122	2,8	3,9		Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH23	1,1	0,891		Отсутствует	НМКРЛ легкого	немелкоклеточная карцинома
NCIH358	10	10	1,7	Присутствует	НМКРЛ легкого	бронхоальвеолярная аденокарцинома
NCIH358 SMARCA 2	10	5,1		Присутствует	НМКРЛ легкого	бронхоальвеолярная аденокарцинома
NCIH358 SMARCA 4	0,347	0,312	0,383	Отсутствует	НМКРЛ легкого	бронхоальвеолярная аденокарцинома
NCIH441	5,2	5		Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH460	10	10	10	Присутствует	НМКРЛ легкого	крупноклеточная карцинома
NCIH522	10	10	9,7	Отсутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH596	8,8	10			НМКРЛ легкого	смешанная аденосквамозная карцинома
NCIH810	0,174	0,946		Присутствует	НМКРЛ легкого	крупноклеточная карцинома
OV7		0,154			Рак яичников	NS
PANC1	10	0,223			Рак поджелудочной железы	протоковая карцинома
RERFLCA I	0,061	0,135	0,026	Отсутствует	НМКРЛ легкого	плоскоклеточная карцинома
SW900	10	10		Присутствует	НМКРЛ легкого	плоскоклеточная карцинома

HCC1588	0,906			Присутствует	НМКРЛ легкого	плоскоклеточная карцинома
NCIH1395	10			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1435	0,443			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1650	5			Присутствует	НМКРЛ легкого	бронхоальвеолярная карцинома
NCIH1792	10			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1793	0,89			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH1838	0,587			Присутствует	НМКРЛ легкого	немелкоклеточный рак легкого
NCIH2126	5,5			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
NCIH2342	2,5			Присутствует	НМКРЛ легкого	немелкоклеточный рак легкого
NCIH838	10			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома
HCC827	10			Присутствует	НМКРЛ легкого	аденокарцинома (бронхоальвеолярные признаки)

Таблица 6: IC₅₀ соединений по описанию на 15 день в клетках A549

Соед. №	День 15 IC ₅₀	Соед. №	День 15 IC ₅₀
43	15,2	259	0,177
47	30	260	0,093
80	6,252	265	0,851
101	0,356	267	10
125	0,484	298	0,142
138	20	323	0,106
139	0,316	324	0,282

142	0,534	325	0,312
173	3,9	345	0,058
176	20	62с	0,089
188	9,9	64с	0,088
190	3,9	82с	0,259
191	8,3	96с	10
192	4,2	18d	30
249	0,323		

[0760] Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток: адгерентные клеточные линии протокол 1

[0761] Следующие клеточные линии оценивают в анализе пролиферации адгерентных клеточных линий, описанном в настоящем документе: A549, HCC15, COV434, NCIH460, NCIH358, NCIH358-SMARCA2, NCIH358-SMARCA, NCIH1703, NCIH838, NCIH322, NCIH2122, NCIH2023, NCIH1355, NCIH1693, NCIH441, NCIH2030, NCIH1573, NCIH1373, NCIH1650 и NCIH1693. Плотности высевания для каждой клеточной линии определяют на основе кривых роста (измеренных АТФ жизнеспособностью) и плотности за 7-дневный курс. За день до обработки соединением, клетки высевают либо в 96-луночные планшеты трижды (для 0-7-дневного курса), либо в 6-луночные планшеты (для повторного посева на 7 день до конца курса). В 0 день клетки были не обработаны, ДМСО-обработаны или обработаны повышающимися концентрациями соединения 139 вплоть до 10 мкМ. Планшеты считывают на 0 день, 4 день и 7 день с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток, где соединение/среду восполняют в 4 день. В 7 день, 6-луночные планшеты трипсинозируют, центрифугируют и ресуспендируют в свежей среде для подсчета Vi-Cell. Клетки после каждой обработки повторно высевают с исходной плотностью в 96-луночные планшеты трижды. Клеткам дают прилипнуть к планшету в течение ночи, и клетки обрабатывают как в 0 день. В 7, 11 и 14 дни планшеты считывают с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток, где соединение/среду восполняют на 11 день. Средние для трех измерений применяют для построения пролиферации от времени и расчета значений IC₅₀.

Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток: адгерентные клеточные линии протокол 2

[0762] Следующие клеточные линии оценивают в анализе пролиферации адгерентных клеточных линий, описанном в настоящем документе: NCIH522, CORL23, NCIH1693, NCIH1838, HCC1588, NCIH1435, NCIH2085, HCC827, NCIH1792, NCIH596,

NCIH1568, NCIH1793, NCIH2126, CORL105, NCIH1573, NCIH1693, NCIH1395, HCC44, NCIH2126, NCIH520, NCIH1373, NCIH2172, NCIH23, HCT116, RERFLCAI, NCIH2347, NCIH2110, NCIH647, NCIH1437, AGS, KMS11, BT549, HUPT4, NCIH1048, TE10 и TE14. Плотности высевания для каждой клеточной линии определяют на основе кривых роста как в протоколе 1. Для анализа пролиферации, в 0 день клетки были не обработаны, ДМСО-обработаны или обработаны повышающимися концентрациями соединения 139 вплоть до 10 мкМ. Планшеты считывают на 0 день, 4 день и 7 день с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток. В 7 день, 6-луночные планшеты трипсинизируют, центрифугируют и ресуспендируют в свежей среде для подсчета Vi-Cell. Клетки после каждой обработки повторно высевают с исходной плотностью в 96-луночные планшеты трижды. Клетки обрабатывают соединением как в 0 день. В 7, 11 и 14 дни планшеты считывают с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток. Средние для трех измерений применяют для построения пролиферации от времени и расчета значений IC₅₀.

Пример 4 – Анализ пролиферации с высокой пропускной способностью (НТР) для клеток A549 и H383

[0763] Анализ клеток A549

[0764] Флаконы для оттаивания: клетки A549 (ATCC# CCL-185™) оттаивают из криофлакона, содержащего приблизительно $1,6 \times 10^6$ клеток, замороженных в 70% F12K среде, 20% HI-FBS и 10% ДМСО. Клетки оттаивают погружением нижней половины флакона в водяную баню при 37°C и осторожно встряхивают практически до оттаивания. Клетки переносят в 15 мл коническую пробирку, содержащую 9 мл среды F12K + 10% HI-FBS и затем центрифугируют при 200xg в течение 4 мин, затем извлекают из среды не повреждая дебрис для удаления ДМСО. Клетки ресуспендируют снова в 15 мл F12K свежей полной среды + 10% HI-FBS и выращивают в T75 колбе при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе. Жизнеспособность измеряют для определения исходного уровня.

[0765] Приготовление замороженных исходных флаконов: Клеточную культуру переносят в 50 мл коническую пробирку, центрифугируют для удаления среды и ресуспендируют при $1-2 \times 10^6$ клеток/мл в полной среде, содержащей 10% ДМСО. Культуру затем хранят в течение 24 часов при -80 градусах C (с исходной скоростью замораживания -1 градус C в минуту в замораживающем контейнере), затем переносят и хранят в жидком азоте.

[0766] Обычная субкультура: Субконфлюэнтные культуры (70-80%) расщепляют каждые 4 дня, высевая при $1-2 \times 10^6$ клеток/75 см².

[0767] День 0: Анализ готовых планшетов готовят диспергированием 50 нл

соединения или ДМСО в подходящих лунках 384-луночных белых CulturPlates с применением Echo550. Применяя Multiflo, A549 клетки высевают при 50 мкл/лунку в F12K полной среде + 10% HI-FBS + 1% pen/strep с плотностью клеток, определенной [1,250 клеток/мл (62,5 клеток/лунку)] из кривой роста.

Обработанные клетки инкубируют при 37°C, 5% CO₂, относительной влажности >90% в течение 7 дней. CellTiter-Glo (CTG) АТФ реагент для выявления готовят согласно спецификациям производителя. Планшеты для анализа клеток вынимают из инкубатора и доводят до комнатной температуры (КТ). Применяя жидкостной манипулятор MultiDrop, 30 мкл CTG добавляют в лунку. Планшеты помещают на шейкер с многоканальным дозатором на 5 секунд при комнатной температуре (КТ). Планшеты инкубируют в течение 30 минут в темноте при КТ, затем измеряют люминесценцию с применением Envizion2104.

[0768] Анализ данных: С применением ДМСО контрольных лунок в качестве контроля 0% ингибирования (высокий сигнал) и 10 мкМ доксорубицина контрольных лунок в качестве контроля 100% ингибирования (низкий сигнал) рассчитывают процент ингибирования EC₅₀ (точку изменений) и IC₅₀ для кривых доза-ответ соединения.

[0769] Анализ H358 клеток

[0770] Флаконы для оттаивания: клетки H358 (ATCC# CRL-5807™) оттаивают из криофлакона, содержащего приблизительно 1,6x10⁶ клеток, замороженных в 70% RPMI 1640 среде, 20% HI-FBS и 10% ДМСО. Клетки оттаивают погружением нижней половины флакона в водяную баню при 37°C и осторожно встряхивают практически до оттаивания. Клетки переносят в 15 мл коническую пробирку, содержащую 9 мл среды RPMI 1640 + 10%HI-FBS и затем центрифугируют при 200xg в течение 4 мин, затем извлекают из среды не повреждая дебрис для удаления ДМСО. Клетки ресуспендируют снова в 15 мл RPMI 1640 свежей полной среды + 10% HI-FBS и выращивают в T75 колбе при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе. Жизнеспособность измеряют для определения исходного уровня.

[0771] Приготовление замороженных исходных флаконов: Плотность клеток рассчитывают в исходной колбе. Культуру переносят в 50 мл коническую пробирку, центрифугируют для удаления среды и ресуспендируют при 1-2x10⁶ клеток/мл в полной среде, содержащей 10% ДМСО и переносят в количестве 1 мл на флакон.

[0772] Обычная субкультура: Субконфлюэнтные культуры (70-80%) расщепляют каждые 4 дня, высевая при 1-2x10⁶ клеток/75 см².

[0773] День 0: Анализ готовых планшетов готовят диспергированием 50 нл соединения или ДМСО в подходящих лунках 384-луночных белых CulturPlates с применением Echo550. Применяя Multiflo, H358 клетки высевают при 50 мкл/лунку в RPMI 1640 полной среде + 10% HI-FBS + 1% pen/strep с плотностью клеток, определенной [20000

клеток/мл (1000 клеток/лунку)] из кривой роста. Обработанные клетки инкубируют при 37°C, 5% CO₂, относительной влажности >90% в течение 7 дней. CellTiter-Glo (CTG) АТФ реагент для выявления готовят согласно спецификациям производителя. Планшеты для анализа клеток вынимают из инкубатора и доводят до комнатной температуры (КТ).

Применяя жидкостной манипулятор MultiDrop, 30 мкл CTG добавляют в лунку. Планшеты помещают на шейкер с многоканальным дозатором на 5 секунд при КТ. Планшеты инкубируют в течение 30 минут в темноте при КТ, затем измеряют люминесценцию с применением Елвизон2104.

[0774] Анализ данных: С применением ДМСО контрольных лунок в качестве контроля 0% ингибирования (высокий сигнал) и 10 мкМ доксорубина контрольных лунок в качестве контроля 100% ингибирования (низкий сигнал) рассчитывают процент ингибирования EC₅₀ (точку изменений) и IC₅₀ для кривых доза-ответ соединения.

Таблица 7: Ингибирование SMARCA2 соединениями по описанию в клетках А549 и Н358

№ соед.	А549 SMAR CA2 IC ₅₀	Н358 SMAR CA2 IC ₅₀	№ соед.	А549 SMAR CA2 IC ₅₀	Н358 SMAR CA2 IC ₅₀	№ соед.	А549 SMAR CA2 IC ₅₀	Н358 SMAR CA2 IC ₅₀
80	11,48		63с	2,286	>10	67d	2,115	>10
101	2,272		64с	0,3745	>10	68d	2,406	>10
125	1,16		65с	4,319	>10	69d	2,042	>10
129	0,9044		66с	>10	>10	70d	1,963	9,845
138	20		67с	>10	>10	71d	2,384	4,088
139	0,868		68с	5,907	>10	72d	5,756	>10
140	1,25		70с	6,249	9,156	73d	1,811	>10
142	1,342		71с	1,949	>10	74d	1,649	2,44
148	20		72с	4,495	>10	75d	>10	>10
173	*13,1		73с	*6,01	>10	76d	>10	>10
176	20		74с	3,927	>10	77d	7,438	>10
182	20		75с	1,78	>10	78d	6,373	>10
188	*18,1		78с	1,574	>10	79d	3,649	>10
189	9,689		79с	1,294	>10	80d	>10	>10
190	11,99		80с	3,976	>10	81d	2,37	>10
191	*13,4		81с	2,011	>10	82d	*4,73	>10

№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50
192	20	
196	0,597	
203	20	
207	0,8922	
220	20	
222	20	
223	20	
231	20	
232	*15,53	
234	20	
235	20	
236	20	
237	20	
238	*7,27	
240	20	
242	17,4	
249	0,734	
251	5,465	
259	2,46	
260	0,5281	
265	7,302	
275	20	
285	0,934	
297	2,09	>10
298	0,6816	>10
302	>10	
323	0,3127	
330	>10	*8,74
336	>10	
337	0,7693	

№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50
82c	0,5889	>10
83c	3,471	>10
85c	2,371	>10
86c	1,727	>10
92c	2,326	>10
95c	>10	>10
96c	>10	>10
97c	3,781	>10
98c	3,295	>10
99c	1,703	>10
111c	1,948	>10
113c	*4,03	>10
116c	*3,79	>10
117c	1,823	1,489
120c	>10	>10
121c	>10	>10
122c	4,603	>10
123c	3,98	>10
124c	1,075	7,229
125c	4,456	>10
126c	4,01	>10
127c	>10	>10
128c	5,13	3,89
129c	>10	>10
130c	1,211	>10
131c	>10	>10
134c	0,909	3,887
136c	0,7338	>10
139c	0,6393	0,5504
140c	>10	>10

№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50
83d	>10	>10
84d	>10	>10
85d	4,171	>10
86d	3,953	*8,56
87d	>10	>10
88d	>10	>10
89d	5,625	>10
90d	>10	>10
91d	>10	>10
92d	1,987	>10
93d	3,927	>10
95d	>10	>10
96d	4,435	>10
97d	>10	>10
98d	2,931	>10
99d	6,684	>10
100d	4,347	6,245
101d	3,74	>10
102d	1,046	>10
103d	>10	>10
104d	4,367	>10
105d	4,295	>10
106d	>10	>10
107d	>10	>10
108d	>10	>10
109d	>10	>10
110d	>10	>10
111d	>10	>10
112d	*9,96	>10
113d	>10	>10

№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50	№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50	№ соед.	A549 SMAR CA2 IC50	H358 SMAR CA2 IC50
338	3,209		141c	6,017	>10	114d	2,728	>10
339	>10		142c	3,211	4,65	115d	2,085	>10
340	>10		143c	0,4582	>10	116d	*8,92	>10
342	*9,49	>10	144c	1,679	>10	117d	1,96	2,274
343	0,4919	>10	145c	>10	>10	118d	*7,18	>10
345	0,3549	>10	146c	>10	>10	119d	>10	>10
346	5,238	>10	147c	>10	>10	120d	2,12	>10
5c	1,155	>10	148c	4,248	>10	121d	5,025	7,38
22c	0,664	>10	149c	>10	>10	122d	8,444	>10
25c	0,6135	>10	150c	0,9317	>10	123d	>10	>10
34c	1,456	>10	151c	0,8886	4,855	124d	>10	>10
35c	3,703	8,761	153c	>10	6,952	125d	>10	>10
37c	9,05	>10	154c	>10	>10	126d	>10	>10
39c	1,37	>10	155c	>10	>10	127d	>10	>10
40c	2,833	>10	157c	3,35	9,72	128d	3,239	4,05
41c	4,269	>10	158c	0,6875	6,645	129d	2,173	>10
42c	5,082	>10	160c	0,7865	7,144	130d	3,369	6,747
43c	2,938	>10	177c	1,37	>10	131d	>10	>10
45c	4,256	>10	178c	>10	>10	132d	7,985	>10
47c	1,406	>10	55d	>10	>10	133d	2,89	>10
48c	>10	>10	56d	6,245	>10	134d	1,33	>10
54c	1,923	>10	57d	>10	>10	135d	2,38	>10
55c	3,777	>10	58d	>10	>10	136d	2,22	>10
56c	4,4	*9,02	59d	2,08	>10	137d	>10	>10
57c	3,611	>10	60d	3,65	>10	138d	>10	>10
58c	1,495	>10	61d	4,331	>10	139d	>10	>10
59c	1,187	2,03	62d	>10	>10	140d	7,18	>10
60c	>10	>10	63d	>10	>10			
61c	1,507	>10	64d	3,808	>10			
62c	0,5485	>10	65d	>10	>10			

[0775] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаются специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не диктует иное. Если специально не указано или не очевидно из контекста, в настоящем описании термины «a», «an» и «the» понимаются как единственное или множественное число. Если специально не указано или не очевидно из контекста, в настоящем описании термин «или» следует понимать как включающий.

[0776] Если специально не указано или не очевидно из контекста, в настоящем описании термин «примерно» понимается как в пределах нормы в данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений от среднего. Примерно можно понимать как в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от заявленного значения. Если иное не ясно из контекста, все числовые значения, представленные в настоящем документе, модифицированы термином «примерно».

[0777] Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, включены в качестве ссылки. Приведенные здесь ссылки не считаются известным уровнем техники заявленного изобретения. В случае противоречия, настоящая спецификация, включая определения, будет контрольной. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. При использовании названий клеточных линий или генов, сокращения и названия соответствуют номенклатуре American Type Culture Collection (ATCC) или National Center for Biotechnology Information (NCBI), если иное не указано или не очевидно из контекста.

[0778] Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его сути или существенных характеристик. Следовательно, вышеупомянутые варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и все изменения, которые попадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в нее.

Пример 5 – Исследование эффективности соединения C82c при лечении модели подкожного ксенотрансплантата A549.

[0779] Эффективность соединения 82с исследуют *in vivo* для лечения модели подкожного ксенотрансплантата А549 у голых мышей BALB/с. Семидесяти пяти самкам голых мышей BALB/с вводит клетки А549 в количестве 1×10^7 на мышь.

[0780] Пятьдесят мышей выбирают и делят на пять групп с применением схемы рандомизированных блоков на основе объема их опухолей по 10 мышей в группе. 5 групп лечат п.о. носителем (0,5% NaСМС 0,1% Tween рН4), соединением 82с 5 мг/кг ДРСх21, 12,5 мг/кг ДРСх10/ОРСх11, 25 мг/кг ДРСх7/ОРСх14 и 50 мг/кг ОРСх10/3 дня отдыха/30 мг/кг ОРСх8.

[0781] Всех мышей из группы 12,5 мг/кг ДРС корректируют от ДРС до ОРС, начиная с 11 дня лечения до конца исследования. #36~#40 мышей из группы 25 мг/кг ДРС получают отдых от введения соединения из-за потери массы тела. Всех мышей из группы 25 мг/кг ДРС корректируют от ДРС до ОРС, начиная с 8 дня лечения. Все мыши из группы 50 мг/кг ОРС получают отдых от введения соединения с 11 по 13 дни из-за потери массы тела мышей, и эту группу корректируют от 50 мг/кг до 30 мг/кг до конца исследования.

[0782] Инокуляция опухоли. Каждой мышце инокулируют подкожно в правый бок А549 опухолевые клетки (1×10^7 клеток/мышь) в 0,2 мл основной среды (F12K) для развития опухоли. Лечение начинают, когда размер опухоли достигает $126,94 \text{ мм}^3$ для исследования эффективности опухоли (14 день после инокуляции). Пятьдесят мышей с опухолями рандомизируют по блокам на 5 групп по 10 мышей в каждой. Введение тестируемого изделия и номера животных в каждой группе показаны в таблице 7.

Таблица 7. Массы опухолей, объемы и TGI разных групп лечения, 21 день

Группа	Лечение	Масса опухоли (г), 21 день	TGI(%) на основе массы [#]	Объем опухоли (мм ³), 21 день	TGI(%) на основе массы [†]
1	Носитель ДРСх21	1,465±0,141	-	1553,16±161,44	-
2	Соединение 82с 5 мг/кг ДРСх21	0,773±0,052	47,23*	737,75±78,79	57,01*
3	Соединение 82с 12,5 мг/кг ДРСх10	0,609±0,063	58,44*	579,14±59,39	68,31*

ОРСх11

	Соединение 82с 25				
4	мг/кг	0,509±0,077	65,26*	469,53±70,97	75,87*
	ДРСх7				
	ОРСх14				
	Соединение 82с 50				
	мг/кг				
5	ОРСх10 3	0,496±0,058	66,17*	461,87±60,61	76,56*
	дня				
	отдыха 30				
	мг/кг				
	ОРСх8				

Примечание: #TGI (%) = $(1 - TW_{\text{лечение}}/TW_{\text{контроль}}) \times 100\%$. TGI (%) >58% считается эффективным.

†TGI (%) = $(1 - (TV_{\text{лечение-Dx}} - TV_{\text{лечение-D1}})/(TV_{\text{контроль-Dx}} - TV_{\text{контроль-D1}})) \times 100\%$. TGI (%) >58% считается эффективным.

P<0,001. P<0,05 считается статистически значимым; P<0,01 считается крайне статистически значимым.

[0783] Измерения опухоли и конечные точки. Основной конечной точкой является задержка роста опухоли или вылечивание. Размер опухоли измеряют два раза в неделю в двух направлениях с применением штангенциркуля, и объем выражают в мм³ с применением формулы: $V = 0,5 \times a \times b^2$ где а и b являются наибольшим и наименьшим диаметрами опухоли, соответственно. Затем размер опухоли используют для расчетов значений T/C (%). T/C (%) рассчитывают согласно следующему уравнению: $T/C (\%) = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$, $T_{RTV} = TV_{\text{лечение-Dx}}/TV_{\text{лечение-D1}}$, $C_{RTV} = TV_{\text{контроль-Dx}}/TV_{\text{контроль-D1}}$, T/C(%) <42% считается эффективным. Затем размер опухоли может применяться для расчетов значений TGI (%). TGI (%) рассчитывают согласно следующему уравнению: $TGI (\%) = (1 - (TV_{\text{лечение-Dx}} - TV_{\text{лечение-D1}})/(TV_{\text{контроль-Dx}} - TV_{\text{контроль-D1}})) \times 100\%$, TGI ≥58 означает эффективность данного лекарственного средства. Затем массу опухоли применяют для расчета значений TGI (%). TGI(%) рассчитывают согласно следующему уравнению: $TGI (\%) = (1 - TW_{\text{лечение}}/TW_{\text{контроль}}) \times 100\%$.

[0784] Статистический анализ. Краткая статистика, включая среднее значение и стандартную ошибку среднего (СМС), предоставляют для объема опухоли каждой группы в каждый момент времени. Статистический анализ разницы в объеме опухоли между группами проводят на 21 день после введения последней дозы. Статистический анализ разницы в объеме опухоли и массе опухоли между группами не проводят. Все данные анализируют с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. $P < 0,05$ считается статистически значимым. Двухфакторный дисперсионный анализ в сочетании с последующим тестом Бонферрони проводят для сравнения объема опухоли между группой носителя и всеми группами лечения. Однофакторный дисперсионный анализ в сочетании с критерием множественного сравнения Даннета для сравнения массы опухоли между группой носителя и всеми группами лечения. Результаты экспериментов показаны на Фигурах 2-5.

[0785] Следует понимать, что раскрытие охватывает все варианты, комбинации и пермутации, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов или описательных терминов из одного или нескольких пунктов формулы изобретения или из одной или нескольких соответствующих частей описания введены в другой пункт. Например, пункт формулы, который зависит от другого пункта формулы, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы, который зависит от того же основного пункта. Кроме того, если в формуле изобретения изложена композиция, следует понимать, что способы изготовления или использования композиции в соответствии с любыми способами изготовления или использования, раскрытыми в настоящем документе, или в соответствии со способами, известными в данной области, если таковые имеются, включены, если не указано иное, или если для обычного специалиста в данной области техники не будет очевидно, что возникнет противоречие или несоответствие.

[0786] Если элементы представлены в виде списков, *например*, в формате группы Маркуша, следует понимать, что также раскрывается каждая возможная подгруппа элементов и что любой элемент или подгруппа элементов могут быть удалены из группы. Также следует отметить, что термин «содержащий» предназначен быть открытым, и допускает включение дополнительных элементов или стадий. Следует понимать, что, в общем, если вариант осуществления, продукт или способ упоминается как содержащий конкретные элементы, особенности или стадии, варианты осуществления, продукты или способы, которые состоят или по существу состоят из таких элементов, функций или стадий, также представлены. Для краткости эти варианты осуществления не были отдельно изложены в настоящем документе, но будет понятно, что каждый из этих вариантов

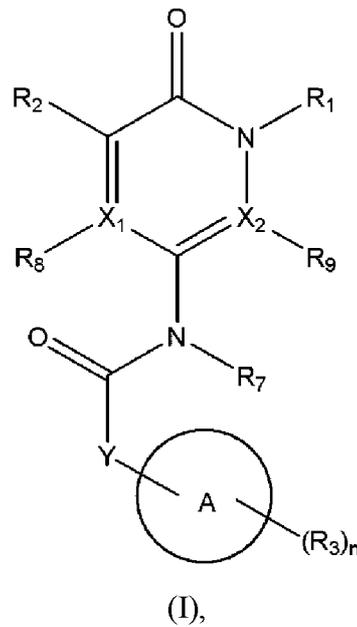
осуществления предоставлен в настоящем документе и может быть отдельно заявлен или отклонен.

[0787] Если указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, следует понимать, что, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и/или понимания специалиста в данной области, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение в указанных диапазонах в некоторых вариантах осуществления, до десятых единиц нижней границы диапазона, если контекст явно не диктует иное. Для краткости, значения в каждом диапазоне отдельно не указываются в настоящем документе, но следует понимать, что каждое из этих значений предоставляется в настоящем документе и может быть отдельно заявлено или отклонено. Также следует понимать, что, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и/или понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут предполагать любой поддиапазон в пределах данного диапазона, где конечные точки поддиапазона выражаются с той же степенью точности, что и десятая часть нижней границы диапазона.

[0788] Кроме того, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего описания может быть в прямой форме исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Если указаны диапазоны, любое значение в пределах диапазона может быть в прямой форме исключено из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Любой вариант осуществления, элемент, особенность, применение или аспект композиций и/или способов по настоящему изобретению могут быть исключены из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. В целях краткости все варианты осуществления, в которых исключены один или несколько элементов, функций, целей или аспектов, здесь в прямой форме не изложены.

Типовые варианты осуществления

[0789] Вариант осуществления 0. В некоторых аспектах, настоящее описание содержит соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

X₁ и X₂ каждый независимо выбирают из -CH и N;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, -NH, -C(O), C₁-C₆ алкила, -C(CH₃)₂-O- и -CH₂-NH-CH₂-;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅', -S(O)₀₋₂R₅, -OR₅, -C(O)NH₂, -NO₂;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈

циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

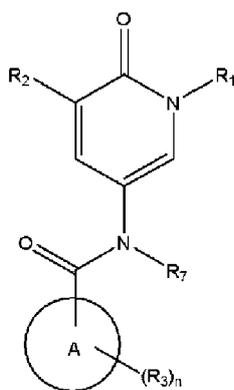
R₈ и R₉' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₃ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0790] Вариант осуществления 1. Соединение формулы (IA):



(IA),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄', -NR₅R₅', -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0791] Вариант осуществления 2. Соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H , галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4'$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H , галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила,

гетероарила, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

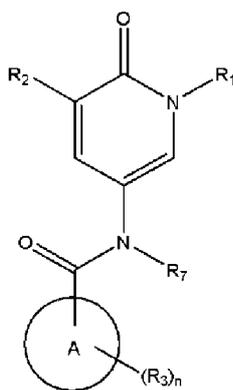
R_7 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0792] Вариант осуществления 3. Соединение формулы (IV):



(IB),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀

арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным

[0793] Вариант осуществления 4. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкини́ла, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ ари́ла, гетероциклоалкила, гетероари́ла и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ ари́ла, гетероциклоалкила, гетероари́ла, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₁-C₆ алкокси́ла, C₃-C₈ циклоалки́ла, C₆-C₁₀ ари́ла, C₆-C₁₀ арилокси́ла, гетероциклоалки́ла, гетероари́ла, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алки́ла, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₁-C₆ алкокси́ла, C₁-C₆ алкилкарбони́ла, C₃-C₈ циклоалки́ла, C₆-C₁₀ ари́ла, C₆-C₁₀ арилокси́ла, гетероциклоалки́ла, гетероари́ла и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алки́ла, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₁-C₆ алкилкарбони́ла, C₃-C₈ циклоалки́ла, C₆-C₁₀ ари́ла, гетероциклоалки́ла, гетероари́ла и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алки́ла, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₃-C₈ циклоалки́ла, C₆-C₁₀ ари́ла, C₆-C₁₀ арилокси́ла, гетероциклоалки́ла, гетероари́ла, аминокарбони́ла, C₁-C₆ алкилсульфони́ла, аминосульфони́ла, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алки́л, C₂-C₆ алкени́л или C₂-C₆ алкини́л;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкени́ла, C₂-C₆ алкини́ла, C₁-C₆ алкокси́ла, C₃-C₈ циклоалки́ла, C₆-C₁₀ ари́ла, C₆-C₁₀ арилокси́ла, гетероциклоалки́ла, гетероари́ла и -NR₅R₅';

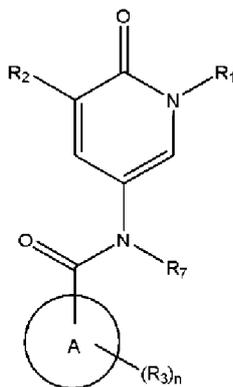
R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алки́ла;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0794] Вариант осуществления 5. Соединение формулы (IC):



(IC),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A является 5- или 6-членным гетероарилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈

циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарил и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0795] Вариант осуществления 6. Соединение формулы (IC) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A является 5- или 6-членным гетероарилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄', -NR₅R₅' и -OR₅';

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

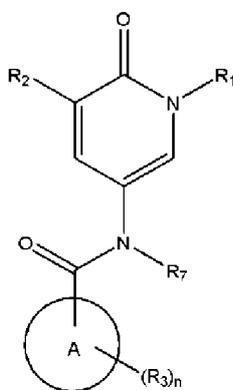
R_7 выбирают из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0796] Вариант осуществления 7. Соединение формулы (ID):



(ID),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_5$ и $-\text{OR}_5$;

R_4 и $R_{4'}$ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-\text{NR}_5\text{R}_{5'}$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый $R_{5'}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_{5'}$ и $-\text{OR}_5$;

каждый Q независимо выбирают из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкила и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_{5'}$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

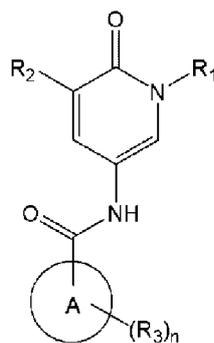
m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

при условии, что, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 , где Q представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил.

[0797] Вариант осуществления 8. Соединение формулы (IE)



(IE),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A является 5-членным гетероарилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅';

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

[0798] Вариант осуществления 9. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-9, где каждый алкил, алкоксил, алкенил, алкинил, алкилкарбонил или алкилсульфонил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амина, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила.

[0799] Вариант осуществления 10. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-9, где каждый циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила.

[0800] Вариант осуществления 11. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-10, где каждый аминокарбонил или аминосульфони́л является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила.

[0801] Вариант осуществления 12. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-11, где каждый циклоалкил независимо является C₃-C₁₄ циклоалкилом.

[0802] Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-12, где каждый циклоалкил независимо является C₃-C₈ циклоалкилом.

[0803] Вариант осуществления 14. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-13, где каждый арил независимо является C₆-C₁₀ арилом.

[0804] Вариант осуществления 15. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-14, где каждый гетероарил независимо является 5-6-членным гетероарилом.

[0805] Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-15, где каждый гетероциклоалкил независимо является 3-8-членным гетероциклоалкилом.

[0806] Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-15, где каждый гетероциклоалкил независимо является 7-12-членным гетероциклоалкилом.

[0807] Вариант осуществления 17a. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17, где X_1 и X_2 каждый независимо выбирают из $-\text{CH}$ и N .

[0808] Вариант осуществления 17b. Соединение по варианту осуществления 17a, где X_1 является $-\text{CH}$.

[0809] Вариант осуществления 17c. Соединение по варианту осуществления 17a, где X_1 является N .

[0810] Вариант осуществления 17d. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17a, где X_2 является $-\text{CH}$.

[0811] Вариант осуществления 17e. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17a, где X_2 является $-\text{N}$.

[0812] Вариант осуществления 17f. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17e, где Y выбирают из группы, состоящей из связи, $-\text{NH}$, $-\text{C}(\text{O})$, C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$ и $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$;

[0813] Вариант осуществления 17g. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является связью.

[0814] Вариант осуществления 17h. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является $-\text{NH}$.

[0815] Вариант осуществления 17i. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является $-\text{C}(\text{O})$.

[0816] Вариант осуществления 17j. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является C_1 - C_6 алкилом.

[0817] Вариант осуществления 17k. Соединение по варианту осуществления 17j, где Y является CH_3 .

[0818] Вариант осуществления 17l. Соединение по варианту осуществления 17j, где Y является $\text{CH}_2\text{-CH}_3$.

[0819] Вариант осуществления 17m. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$.

[0820] Вариант осуществления 17n. Соединение по варианту осуществления 17f, где Y является $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$.

[0821] Вариант осуществления 17o. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где R_7 выбирают из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$.

[0822] Вариант осуществления 17p. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где R_8 и R_9 каждый независимо выбирают из группы, состоящей из

H, галогена и C₁-C₃ алкила.

[0823] Вариант осуществления 18. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17p, где А является 6-членным гетероарилом.

[0824] Вариант осуществления 19. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где А является 7-12-членным гетероарилом.

[0825] Вариант осуществления 20. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где А является 3-8-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0826] Вариант осуществления 21. Соединение по варианту осуществления 17, где А является моноциклическим гетероциклоалкилом.

[0827] Вариант осуществления 22. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где А является 7-12-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0828] Вариант осуществления 23. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где А является 10-членным гетероциклоалкилом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0829] Вариант осуществления 24. Соединение по варианту 22 или 23, где А является бициклическим гетероциклоалкилом.

[0830] Вариант осуществления 25. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-17n, где А является C₃-C₁₄ циклоалкилом.

[0831] Вариант осуществления 26. Соединение по варианту 25, где А является C₃-C₈ циклоалкилом.

[0832] Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 26, где А является C₃ циклоалкилом.

[0833] Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 27, где А является циклопропилем.

[0834] Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 26, где А является C₄ циклоалкилом.

[0835] Вариант осуществления 30. Соединение по варианту осуществления 26, где А является C₅ циклоалкилом.

[0836] Вариант осуществления 31. Соединение по варианту осуществления 26, где А является C₆ циклоалкилом.

[0837] Вариант осуществления 32. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-31, где R₃ выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆

галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно-C₁-C₆ алкиламинокарбонила, -диC₁-C₆ алкиламинокарбонила, C₁-C₆ алкилкарбониламино, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅.

[0838] Вариант осуществления 33. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-32, где R₆ выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, 4-7-членного гетероциклоалкила, -NR₅R_{5'}.

[0839] Вариант осуществления 34. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-33, где A выбирают из тиазолила, изотиазолила, тиазол-2-онила, тиофенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и 1,2,3-триазолила.

[0840] Вариант осуществления 35. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-34, где A выбирают из тиазолила, тиофенила, пирролила и пиразолила.

[0841] Вариант осуществления 36. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-35, где A является тиазолилом или тиофенилом.

[0842] Вариант осуществления 37. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-36, где A является N-замещенным пирролилом.

[0843] Вариант осуществления 38. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-37, где R₁ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₆-C₁₀ арила, C₃-C₈ циклоалкила и -(CH₂)_mR₄.

[0844] Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 38, где R₁ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила или C₁-C₆ галогеналкила.

[0845] Вариант осуществления 40. Соединение по варианту осуществления 39, где R₁ является метилом, этилом, галогенметилом или галогенэтилом.

[0846] Вариант осуществления 41. Соединение по варианту осуществления 40, где R₁ является фторалкилом.

[0847] Вариант осуществления 42. Соединение по варианту осуществления 41, где R₁ выбирают из группы, состоящей из фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила и трифторэтила.

[0848] Вариант осуществления 43. Соединение по варианту осуществления 38, где R₁ является C₃-C₈ циклоалкилом.

[0849] Вариант осуществления 44. Соединение по варианту осуществления 43, где R₁ является циклопропилом.

[0850] Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 38, где R₁ является C₆-C₁₀ арилом.

[0851] Вариант осуществления 46. Соединение по варианту осуществления 45, где R_1 является фенилом.

[0852] Вариант осуществления 47. Соединение по варианту осуществления 38, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$.

[0853] Вариант осуществления 48. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0854] Вариант осуществления 49. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является гидроксилем.

[0855] Вариант осуществления 50. Соединение по варианту осуществления 48, где R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино.

[0856] Вариант осуществления 51. Соединение по варианту осуществления 50, где R_4 является метиламино.

[0857] Вариант осуществления 52. Соединение по варианту осуществления 48, где R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0858] Вариант осуществления 53. Соединение по варианту осуществления 46, где R_4 является диметиламино.

[0859] Вариант осуществления 54. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является C_1 - C_6 алкоксилем.

[0860] Вариант осуществления 55. Соединение по варианту осуществления 54, где R_4 является метоксилем.

[0861] Вариант осуществления 56. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является C_6 - C_{10} арилом.

[0862] Вариант осуществления 57. Соединение по варианту осуществления 56, где R_4 является фенилом.

[0863] Вариант осуществления 58. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является C_3 - C_8 циклоалкилом.

[0864] Вариант осуществления 59. Соединение по варианту осуществления 58, где R_4 является циклопропилем.

[0865] Вариант осуществления 60. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является 5-членным гетероарилем.

[0866] Вариант осуществления 61. Соединение по варианту осуществления 60, где R_4 является пиразолилом или имидазолилом.

[0867] Вариант осуществления 62. Соединение по варианту осуществления 47, где R_4 является 5-членным гетероциклоалкилом.

[0868] Вариант осуществления 63. Соединение по варианту осуществления 62, где R_4 является пирролидинилом.

[0869] Вариант осуществления 64. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-63, где m равно 1.

[0870] Вариант осуществления 65. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-63, где m равно 2.

[0871] Вариант осуществления 66. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-63, где m равно 3, 4, 5 или 6.

[0872] Вариант осуществления 67. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-65, где R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, $-(CH_2)_m R_4$, $-NR_5 R_5'$, $-OR_5$, $-C(O)NH_2$ и $-NO_2$.

[0873] Вариант осуществления 68. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является H.

[0874] Вариант осуществления 69. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является циано.

[0875] Вариант осуществления 69a. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-C(O)NH_2$.

[0876] Вариант осуществления 69b. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-NO_2$.

[0877] Вариант осуществления 70. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является галогеном.

[0878] Вариант осуществления 71. Соединение по варианту осуществления 70, где R_2 является F, Cl или Br.

[0879] Вариант осуществления 72. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является C_1 - C_6 алкилом.

[0880] Вариант осуществления 73. Соединение по варианту осуществления 72, где R_2 является метилом, этилом или пропилом.

[0881] Вариант осуществления 74. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-(CH_2)_m R_4$.

[0882] Вариант осуществления 75. Соединение по варианту осуществления 74, где R_4 является C_6 - C_{10} арилом.

[0883] Вариант осуществления 76. Соединение по варианту осуществления 75, где R_4 является фенилом.

[0884] Вариант осуществления 77. Соединение по варианту осуществления 74, где R_4 является 5-членным гетероарилом.

[0885] Вариант осуществления 78. Соединение по варианту осуществления 77, где R_4 является 1-метилпиразолилом.

[0886] Вариант осуществления 79. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-NR_5R_{5'}$, R_5 является H и $R_{5'}$ является C_1-C_6 алкилом.

[0887] Вариант осуществления 80. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-NR_5R_{5'}$ и R_5 и $R_{5'}$ оба являются C_1-C_6 алкилом.

[0888] Вариант осуществления 81. Соединение по варианту осуществления 67, где R_2 является $-NR_5R_{5'}$, R_5 является H и $R_{5'}$ является $-(CH_2)_mR_4'$.

[0889] Вариант осуществления 82. Соединение по варианту осуществления 56, где R_4' является C_1-C_6 алкоксилем.

[0890] Вариант осуществления 83. Соединение по варианту осуществления 82, где R_4' является метоксилом.

[0891] Вариант осуществления 84. Соединение по варианту осуществления 82, где R_4' является -ди C_1-C_6 алкиламино.

[0892] Вариант осуществления 85. Соединение по варианту осуществления 84, где R_4' является диметиламино.

[0893] Вариант осуществления 86. Соединение по варианту осуществления 81, где R_4' является 6-членным гетероарилом.

[0894] Вариант осуществления 87. Соединение по варианту осуществления 86, где R_4' является пиридином.

[0895] Вариант осуществления 88. Соединение по варианту осуществления 81, где R_4' является 6-членным гетероциклоалкилом.

[0896] Вариант осуществления 89. Соединение по варианту осуществления 88, где R_4' является морфолином.

[0897] Вариант осуществления 90. Соединение по варианту осуществления 81, где R_4' является 5-членным гетероарилом.

[0898] Вариант осуществления 91. Соединение по варианту осуществления 90, где R_4' является 1-метилпиразолилом.

[0899] Вариант осуществления 92. Соединение по варианту осуществления 90, где R_4' является имидазолилом.

[0900] Вариант осуществления 93. Соединение по варианту осуществления 81, где R_4' является 5-членным гетероциклилом.

[0901] Вариант осуществления 94. Соединение по варианту осуществления 93, где R_4' является пирролидинилом.

[0902] Вариант осуществления 95. Соединение по варианту осуществления 67, где

R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$.

[0903] Вариант осуществления 96. Соединение по варианту осуществления 95, где R_4' выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0904] Вариант осуществления 97. Соединение по варианту осуществления 96, где R_4' является C_1 - C_6 алкоксилем.

[0905] Вариант осуществления 98. Соединение по варианту осуществления 97, где R_4' является метоксильем.

[0906] Вариант осуществления 99. Соединение по варианту осуществления 96, где R_4' является моно- C_1 - C_6 алкиламино.

[0907] Вариант осуществления 100. Соединение по варианту осуществления 99, где R_4' является метиламино.

[0908] Вариант осуществления 101. Соединение по варианту осуществления 96, где R_4' является -ди C_1 - C_6 алкиламино.

[0909] Вариант осуществления 102. Соединение по варианту осуществления 101, где R_4' является диметиламино.

[0910] Вариант осуществления 103. Соединение по варианту осуществления 95, где R_4' является 6-членным гетероциклоалкилом.

[0911] Вариант осуществления 104. Соединение по варианту осуществления 103, где R_4' является 1-метилпиперазином или морфолинилом.

[0912] Вариант осуществления 105. Соединение по любому из вариантов осуществления 74-104, где m равно 1.

[0913] Вариант осуществления 106. Соединение по любому из вариантов осуществления 74-104 где m равно 2.

[0914] Вариант осуществления 107. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-106, где R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-6-членного гетероарила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно- C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, -ди C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$.

[0915] Вариант осуществления 108. Соединение по варианту осуществления 107, где R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно- C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, -ди C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$.

[0916] Вариант осуществления 109. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является галогеном.

[0917] Вариант осуществления 110. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является циано.

[0918] Вариант осуществления 111. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является нитро.

[0919] Вариант осуществления 112. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является оксо.

[0920] Вариант осуществления 113. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является C₁-C₆ алкенилом.

[0921] Вариант осуществления 114. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является C₁-C₆ галогеналкилом.

[0922] Вариант осуществления 115. Соединение по варианту осуществления 114, где R₃ является трифторметилом.

[0923] Вариант осуществления 116. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является аминокарбонилем, моно- C₁-C₆ алкиламинокарбонилем или -ди C₁-C₆ алкиламинокарбонилем.

[0924] Вариант осуществления 117. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является метиламинокарбонилем.

[0925] Вариант осуществления 118. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является диметиламинокарбонилем.

[0926] Вариант осуществления 119. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является C₁-C₆ алкилсульфонилем.

[0927] Вариант осуществления 120. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является аминосульфонилом.

[0928] Вариант осуществления 121. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является метилсульфонилем.

[0929] Вариант осуществления 122. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является C₆-C₁₀ арилом.

[0930] Вариант осуществления 123. Соединение по варианту осуществления 122, где R₃ является фенилом.

[0931] Вариант осуществления 124. Соединение по варианту осуществления 122 или 123, где C₆-C₁₀ арил замещен одним или более C₁-C₆ алкилом, галогеном или C₁-C₆ алкоксилем.

[0932] Вариант осуществления 125. Соединение по варианту осуществления 107, где

R₃ является C₃-C₈ циклоалкилом.

[0933] Вариант осуществления 126. Соединение по варианту осуществления 125, где R₃ является циклопропилом.

[0934] Вариант осуществления 127. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является 5-6-членным гетероарилом.

[0935] Вариант осуществления 128. Соединение по варианту осуществления 127, где R₃ выбирают из оксазолила, пиридинила, фуранила, тиазолила, пирролила, имидазолила и пиразолила.

[0936] Вариант осуществления 129. Соединение по варианту осуществления 127 или 128, где 5-6-членный гетероарил замещен одним или более метилом.

[0937] Вариант осуществления 130. Соединение по варианту осуществления 127 или 128, где 5-6-членный гетероарил замещен одним или более C₁-C₆ галогеналкилом.

[0938] Вариант осуществления 131. Соединение по варианту осуществления 130, где 5-6-членный гетероарил замещен трифторметилом.

[0939] Вариант осуществления 132. Соединение по варианту осуществления 129, где R₃ выбирают из группы, состоящей из 2-метилтиазолила, 1,2-диметилпирролила, 1-метилимидазолила и 1-метилпиразолила.

[0940] Вариант осуществления 133. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является 5-12-членным гетероциклоалкилом.

[0941] Вариант осуществления 134. Соединение по варианту осуществления 134, где R₃ является 2,3-дигидробензофуранилом.

[0942] Вариант осуществления 135. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является -(CH₂)_mR₆.

[0943] Вариант осуществления 136. Соединение по варианту осуществления 135, где R₆ является гидроксилом.

[0944] Вариант осуществления 137. Соединение по варианту осуществления 135, где R₆ является C₆-C₁₀ арилом.

[0945] Вариант осуществления 138. Соединение по варианту осуществления 137, где C₆-C₁₀ арил замещен C₁-C₆ алкоксилом.

[0946] Вариант осуществления 139. Соединение по варианту осуществления 137 или 138, где C₆-C₁₀ арил является фенилом.

[0947] Вариант осуществления 140. Соединение по любому из вариантов осуществления 135-139, где m равно 1.

[0948] Вариант осуществления 141. Соединение по варианту осуществления 107, где R₃ является QR₆.

[0949] Вариант осуществления 142. Соединение по варианту осуществления 141, где R_6 является 4, 5 или 6-членным гетероциклом.

[0950] Вариант осуществления 143. Соединение по варианту осуществления 142, где R_6 является оксетанилом, пирролидинилом или морфолинилом.

[0951] Вариант осуществления 144. Соединение по варианту осуществления 141, где R_6 является 5 или 6-членным гетероарилом.

[0952] Вариант осуществления 145. Соединение по варианту осуществления 144, где R_6 является пиридином, пиримидинилом, фуранилом, тиазолилом, имидазолилом или пирролилом.

[0953] Вариант осуществления 146. Соединение по варианту осуществления 141, где R_6 является амином.

[0954] Вариант осуществления 147. Соединение по варианту осуществления 141, где R_6 является -ди C_1 - C_6 алкиламином.

[0955] Вариант осуществления 148. Соединение по варианту осуществления 147, где R_6 является диметиламином.

[0956] Вариант осуществления 149. Соединение по варианту осуществления 141, где R_6 является гидроксилом.

[0957] Вариант осуществления 150. Соединение по варианту осуществления 142, где R_6 является C_1 - C_6 галогеналкилом.

[0958] Вариант осуществления 151. Соединение по варианту осуществления 150, где R_6 является трифторметилом.

[0959] Вариант осуществления 152. Соединение по любому из вариантов осуществления 141-151, где Q представляет собой проп-1-инилом.

[0960] Вариант осуществления 153. Соединение по любому из вариантов осуществления 141-151, где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил.

[0961] Вариант осуществления 154. Соединение по варианту осуществления 153, где Q замещен OH.

[0962] Вариант осуществления 155. Соединение по варианту осуществления 153, где Q замещен галогеном.

[0963] Вариант осуществления 156. Соединение по варианту осуществления 155, где Q замещен фтором.

Вариант осуществления 157. Соединение по варианту осуществления 153 или 154, где Q представляет собой метил.

[0964] Вариант осуществления 158. Соединение по варианту осуществления 107, где R_3 является $-NR_5R_5'$.

[0965] Вариант осуществления 159. Соединение по варианту осуществления 158, где R_5 является H и R_5' является C_3 - C_8 циклоалкилом.

[0966] Вариант осуществления 160. Соединение по варианту осуществления 159, где R_5' является циклопентилом.

[0967] Вариант осуществления 161. Соединение по варианту осуществления 158, где R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкилом.

[0968] Вариант осуществления 162. Соединение по варианту осуществления 161, где R_5' является метилом.

[0969] Вариант осуществления 163. Соединение по варианту осуществления 161, где R_5' является *n*-пропилом.

[0970] Вариант осуществления 164. Соединение по варианту осуществления 158, где R_5 является H и R_5' является C_1 - C_6 алкилкарбониллом.

[0971] Вариант осуществления 165. Соединение по варианту осуществления 164, где R_5' является этаноилом.

[0972] Вариант осуществления 166. Соединение по варианту осуществления 107, где R_3 является OR_5 .

[0973] Вариант осуществления 167. Соединение по варианту осуществления 166, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом.

[0974] Вариант осуществления 168. Соединение по варианту осуществления 167, где C_1 - C_6 алкил является метилом.

[0975] Вариант осуществления 169. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления, где *n* равно 2 или 3.

[0976] Вариант осуществления 170. Соединение по варианту осуществления 107, где *n* равно 1 и R_3 является циано.

[0977] Вариант осуществления 171. Соединение по варианту осуществления 107, где *n* равно 1 или 2 и R_3 является галогеном.

[0978] Вариант осуществления 172. Соединение по варианту осуществления 107, где *n* равно 2, один R_3 является галогеном и другой R_3 является циано.

[0979] Вариант осуществления 173. Соединение по варианту осуществления 107, 171 или 172, где галоген выбирают из Cl, Br и I.

[0980] Вариант осуществления 174. Соединение по варианту осуществления 1, где A является тиазолилом.

[0981] Вариант осуществления 175. Соединение по варианту осуществления 1, где A является тиофенилом.

[0982] Вариант осуществления 176. Соединение по варианту осуществления 174 или

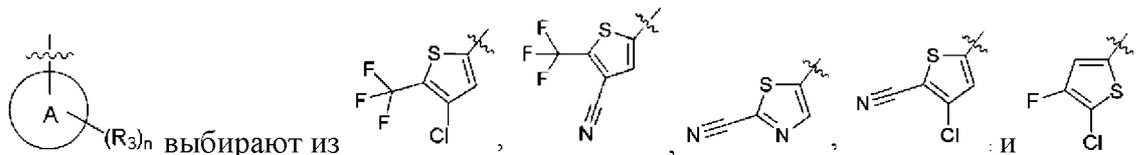
175, где n равно 1 и R_3 является циано.

[0983] Вариант осуществления 177. Соединение по варианту осуществления 174 или 175, где n равно 2 и R_3 выбирают из галогена и циано.

[0984] Вариант осуществления 178. Соединение по любому из вариантов осуществления 174 или 177, где n равно 2 и каждый R_3 является галогеном.

[0985] Вариант осуществления 179. Соединение по варианту осуществления 177 или 178, где галоген является хлором или фтором.

[0986] Вариант осуществления 180. Соединение по варианту осуществления 9, где



[0987] Вариант осуществления 181. Соединение по любому из вариантов осуществления 174-180, где R_1 является галогеналкилом.

[0988] Вариант осуществления 182. Соединение по варианту осуществления 181, где R_1 является фторалкилом.

[0989] Вариант осуществления 183. Соединение по варианту осуществления 182, где R_1 является фторэтилом или дифторэтилом.

[0990] Вариант осуществления 184. Соединение по любому из вариантов осуществления 174-183, где R_2 является галогеном.

[0991] Вариант осуществления 185. Соединение по варианту осуществления 184, где R_2 является фтором.

[0992] Вариант осуществления 186. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-185, где каждый amino, алкиламино или диалкиламино является незамещенным или замещенным.

[0993] Вариант осуществления 187. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-185, где каждый amino, алкиламино или диалкиламино является незамещенным.

[0994] Вариант осуществления 188. Соединение, выбранное из таблицы 2, таблицы 2a, таблицы 2b, таблицы 2c, таблицы 2d и их фармацевтически приемлемые соли.

[0995] Вариант осуществления 189. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества по любому из вариантов осуществления 0-188 субъекту или в клетку субъекта.

[0996] Вариант осуществления 190. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-188 для применения в лечении рака в клетке или у субъекта.

[0997] Вариант осуществления 191. Соединение по любому из вариантов

осуществления 0-188 для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта.

[0998] Вариант осуществления 192. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 0-188 для производства лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта.

[0999] Вариант осуществления 193. Применение, соединение для применения или способ по любому из вариантов осуществления 189-192, где субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[01000] Вариант осуществления 194. Применение, соединение для применения или способ по любому из вариантов осуществления 189-192, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2.

[01001] Вариант осуществления 195. Применение, соединение для применения или способ по варианту 194, где биомаркером является пониженная активность или функция SMARCA4.

[01002] Вариант осуществления 196. Применение, соединение для применения или способ по варианту 194, где биомаркером является потеря функции SMARCA4.

[01003] Вариант осуществления 197. Применение, соединение для применения или способ по любому из вариантов осуществления 189-192, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

[01004] Вариант осуществления 198. Применение, соединение для применения или способ по любому из вариантов осуществления 189-192, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4. В некоторых вариантах осуществления, субъект или клетка демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

[01005] Вариант осуществления 199. Применение, соединение для применения или способ по варианту 198, где контрольным уровнем является уровень активности или функции SMARCA4 у субъекта, который не имеет рак.

[01006] Вариант осуществления 200. Способ модулирования (например, ингибирования) активности SMARCA2, включающий контакт фермента SMARCA2 с соединением по любому из вариантов осуществления 1-188.

[01007] Вариант осуществления 201. Соединение по любому из вариантов

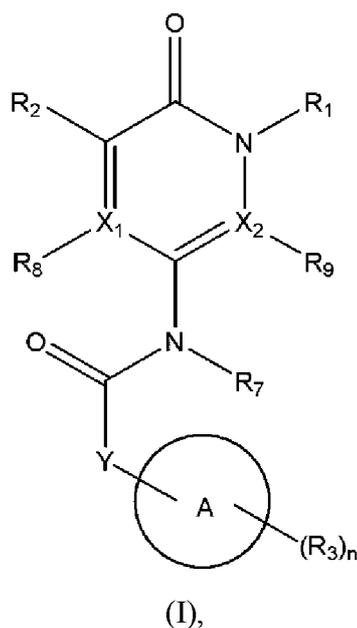
осуществления 0-188 для применения в ингибировании активности SMARCA2, где соединение контактирует с ферментом SMARCA2.

[01008] Вариант осуществления 202. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-188 для применения в качестве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство контактирует с ферментом SMARCA2.

[01009] Вариант осуществления 203. Соединение по любому из вариантов осуществления 0-188 для применения в производстве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство должно контактировать с ферментом SMARCA2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

X₁ и X₂ каждый независимо выбирают из -CH и N;

Y выбирают из группы, состоящей из связи, -NH, -C(O), C₁-C₆ алкила, -C(CH₃)₂-O-,
- и -CH₂-NH-CH₂-;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅, -OR₅, -C(O)NH₂, -NO₂;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила,

гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$,

где Q представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклоалкил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-\text{NR}_5\text{R}_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

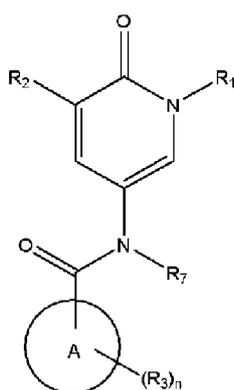
R_8 и R_9 каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

2. Соединение формулы (IA)



(IA),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH , циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$;

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$, $-S(O)_{0-2}R_5$ и $-OR_5$;

R_4 и R_4' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-NR_5R_5'$;

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_5' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 гетероциклоалкила или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5'$;

R_7 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4'$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

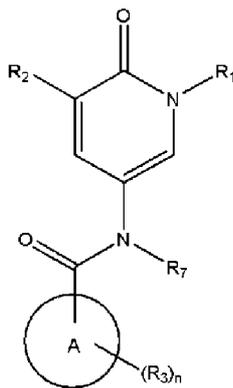
каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфонила, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

3. Соединение по пункту 2, где

R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$; и

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

4. Соединение формулы (IB):



(IB),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминосульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R₅';

R₇ выбирают из группы, состоящей из H и C₁-C₆ алкила;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

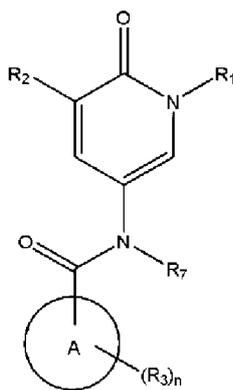
каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминосульфони́л, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

5. Соединение по пункту 4, где

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' и -OR₅; и

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

6. Соединение формулы (IC)



(IC),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A является 5- или 6-членным гетероарилем, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅', -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈

циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R_{5'};

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R_{5'} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R_{5'} и -OR₅,

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил или C₂-C₆ алкинил;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R_{5'};

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

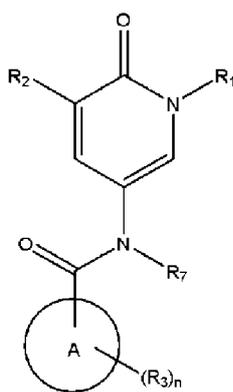
каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

7. Соединение по пункту 6, где

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R_{5'} и -OR₅; и

где Q представляет собой C₁-C₃ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

8. Соединение формулы (ID)



(ID),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой гетероарил, гетероциклоалкил, арил или циклоалкил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R₅' , -S(O)₀₋₂R₅ и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R₅' ;

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

каждый R₅' независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄' ;

каждый R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C₁-C₆ алкилсульфонила, аминсульфонила, QR₆, -(CH₂)_mR₆, -NR₅R₅' и -OR₅;

каждый Q независимо выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероциклоалкила и C₂-C₆ алкинила;

каждый R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀

арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -NR₅R_{5'};

R₇ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

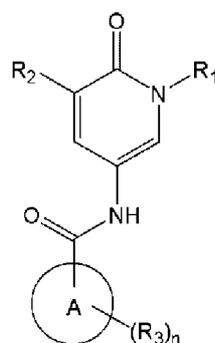
m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным;

при условии, что, по меньшей мере, один R₃ является QR₆, где Q представляет собой C₂-C₆ алкинил.

9. Соединение формулы (IE)



(IE),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A является 5-членным гетероариллом, имеющим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, COOH, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, гетероциклоалкила, гетероарила, -(CH₂)_mR₄, -NR₅R_{5'} и -OR₅;

R₄ и R₄' каждый независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, -NR₅R_{5'};

каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₃-C₈ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и -(CH₂)_mR₄';

каждый R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-(CH_2)_mR_4$;

каждый R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила, аминокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминсульфонила, QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, $-NR_5R_5$ и $-OR_5$,

где Q представляет собой C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

каждый R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксила, COOH, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арилоксила, гетероциклоалкила, гетероарила и $-NR_5R_5$;

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным.

10. Соединение по любому из пунктов 1-9, где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилкарбонил, алкилсульфонил, аминокарбонил, аминсульфонил, циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, гидроксила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилата, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилтиокарбонила, алкоксила, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино, ациламино, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоила и уреидо, амидино, имино, сульфгидрила, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилата, сульфатов, алкилсульфинила, сульфонато, аминсульфонила, алкилсульфонила, сульфонамидо, нитро, трифторметила, циано, азидо, циклоалкила, гетероциклила, алкиларила, ароматического и гетероароматического заместителя.

11. Соединение по любому из пунктов 1-10, где каждый алкил, алкоксил, алкенил, алкинил, алкилкарбонил или алкилсульфонил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила.

12. Соединение по любому из пунктов 1-11, где каждый циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления, каждый циклоалкил, арил, арилоксил, гетероциклоалкил или гетероарил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила и алкоксила.

13. Соединение по любому из пунктов 1-12, где каждый аминокарбонил или аминосульфонил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкоксила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила.

14. Соединение по любому из пунктов 1-13, где R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксиды, COOH , циано, нитро, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламиникарбонила, -ди $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламиникарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбониламино, QR_6 , $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ и $-\text{OR}_5$.

15. Соединение по любому из пунктов 1-14, где R_6 выбирают из группы, состоящей из галогена, гидроксиды, COOH , циано, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, 4-7-членного гетероциклоалкила, $-\text{NR}_5\text{R}_5'$.

16. Соединение по любому из пунктов 1-15, где А выбирают из тиазолила, изотиазолила, тиазол-2-онила, тиофенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила и 1,2,3-триазолила.

17. Соединение по любому из пунктов 1-16, где А выбирают из тиазолила, тиофенила, пирролила и пиразолила.

18. Соединение по любому из пунктов 1-17, где А является тиазолилом или тиофенилом.

19. Соединение по любому из пунктов 1-17, где А является N-замещенным пирролилом.

20. Соединение по любому из пунктов 1-19, где R_1 выбирают из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_4$.

21. Соединение по любому из пунктов 1-20, где R_1 выбирают из группы, состоящей из незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, незамещенного или

замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и $-(CH_2)_mR_4$.

22. Соединение по пункту 20, где R_1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 галогеналкила.

23. Соединение по пункту 0, где R_1 является метилом, этилом, галогенметилом или галогенэтилом.

24. Соединение по пункту 0, где R_1 является фторалкилом.

25. Соединение по пункту 0, где R_1 выбирают из группы, состоящей из фторметила, дифторметила, трифторметила, фторэтила, дифторэтила и трифторэтила.

26. Соединение по пункту 20, где R_1 является C_3 - C_8 циклоалкилом.

27. Соединение по пункту 20, где R_1 является незамещенным или замещенным C_3 - C_8 циклоалкилом.

28. Соединение по пункту 0, где R_1 является циклопропилом.

29. Соединение по пункту 20, где R_1 является C_6 - C_{10} арилом.

30. Соединение по пункту 0, где R_1 является фенилом.

31. Соединение по пункту 20, где R_1 является $-(CH_2)_mR_4$.

32. Соединение по пункту 0, где R_4 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксила, моно- C_1 - C_6 алкиламино и -ди C_1 - C_6 алкиламино.

33. Соединение по пункту 0, где R_4 является гидроксилом.

34. Соединение по пункту 0, где R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино.

35. Соединение по пункту 0, где R_4 является метиламино.

36. Соединение по пункту 0, где R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино.

37. Соединение по пункту 0, где R_4 является диметиламино.

38. Соединение по пункту 0, где R_4 является C_1 - C_6 алкоксилем.

39. Соединение по пункту 0, где R_4 является метоксилом.

40. Соединение по пункту 0, где R_4 является C_6 - C_{10} арилом.

41. Соединение по пункту 0, где R_4 является фенилом.

42. Соединение по пункту 0, где R_4 является C_3 - C_8 циклоалкилом.

43. Соединение по пункту 0, где R_4 является циклопропилом.

44. Соединение по пункту 0, где R_4 является 5-членным гетероарилом.

45. Соединение по пункту 0, где R_4 является пиразолилом или имидазолилом.

46. Соединение по пункту 0, где R_4 является 5-членным гетероциклоалкилом.

47. Соединение по пункту 0, где R_4 является пирролидинилом.

48. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 1.

49. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 2.

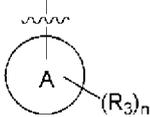
50. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 3, 4, 5 или 6.

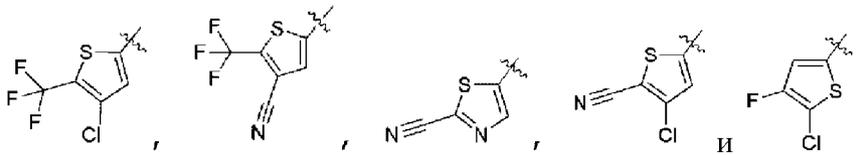
51. Соединение по любому из пунктов 1-50, где R_2 выбирают из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, $-(CH_2)_mR_4$, $-NR_5R_5'$ и $-OR_5$.
52. Соединение по пункту 0, где R_2 является H.
53. Соединение по пункту 0, где R_2 является циано.
54. Соединение по пункту 0, где R_2 является галогеном.
55. Соединение по пункту 0, где R_2 является F, Cl или Br.
56. Соединение по пункту 0, где R_2 является C_1-C_6 алкилом.
57. Соединение по пункту 0, где R_2 является метилом, этилом или пропилом.
58. Соединение по пункту 0, где R_2 является $-(CH_2)_mR_4$.
59. Соединение по пункту 0, где R_4 является C_6-C_{10} арилом.
60. Соединение по пункту 0, где R_4 является фенилом.
61. Соединение по пункту 0, где R_4 является 5-членным гетероарилом.
62. Соединение по пункту 0, где R_4 является 1-метилпиразолилом.
63. Соединение по пункту 0, где R_2 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' является C_1-C_6 алкилом.
64. Соединение по пункту 0, где R_2 является $-NR_5R_5'$ и R_5 и R_5' оба являются C_1-C_6 алкилом.
65. Соединение по пункту 0, где R_2 является $-NR_5R_5'$, R_5 является H и R_5' $-(CH_2)_mR_4'$.
66. Соединение по пункту 64, где R_4' является C_1-C_6 алкоксилем.
67. Соединение по пункту 0, где R_4' является метоксилом.
68. Соединение по пункту 0, где R_4' является -ди C_1-C_6 алкиламино.
69. Соединение по пункту 0, где R_4' является диметиламино.
70. Соединение по пункту 0, где R_4' является 6-членным гетероарилом.
71. Соединение по пункту 0, где R_4' является пиридином.
72. Соединение по пункту 0, где R_4' является 6-членным гетероциклоалкилом.
73. Соединение по пункту 0, где R_4' является морфолинилом.
74. Соединение по пункту 0, где R_4' является 5-членным гетероарилом.
75. Соединение по пункту 0, где R_4' является 1-метилпиразолилом.
76. Соединение по пункту 0, где R_4' является имидазолилом.
77. Соединение по пункту 0, где R_4' является 5-членным гетероциклилом.
78. Соединение по пункту 0, где R_4' является пирролидинилом.
79. Соединение по пункту 0, где R_2 является $-OR_5$ и R_5 является $-(CH_2)_mR_4'$.
80. Соединение по пункту 0, где R_4' выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксила, моно- C_1-C_6 алкиламино и -ди C_1-C_6 алкиламино.
81. Соединение по пункту 0, где R_4' является C_1-C_6 алкоксилем.

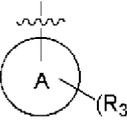
82. Соединение по пункту 0, где R_4 является метоксилом.
83. Соединение по пункту 0, где R_4 является моно- C_1 - C_6 алкиламино.
84. Соединение по пункту 0, где R_4 является метиламино.
85. Соединение по пункту 0, где R_4 является -ди C_1 - C_6 алкиламино.
86. Соединение по пункту 0, где R_4 является диметиламино.
87. Соединение по пункту 0, где R_4 является 6-членным гетероциклоалкилом.
88. Соединение по пункту 0, где R_4 является 1-метилпиперазином или морфолинилом.
89. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 1.
90. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 2.
91. Соединение по любому из пунктов 1-90, где каждый R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-6-членного гетероарила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно- C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, -ди C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонола, - QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, - NR_5R_5 и - OR_5 .
92. Соединение по пункту 0, где каждый R_3 выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, аминокарбонила, моно- C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, -ди C_1 - C_6 алкиламинокарбонила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, аминосульфонола, - QR_6 , $-(CH_2)_mR_6$, - NR_5R_5 и - OR_5 .
93. Соединение по пункту 0, где R_3 является галогеном.
94. Соединение по пункту 0, где R_3 является циано.
95. Соединение по пункту 0, где R_3 является нитро.
96. Соединение по пункту 0, где R_3 является оксо.
97. Соединение по пункту 0, где R_3 является C_1 - C_6 алкенилом.
98. Соединение по пункту 0, где R_3 является C_1 - C_6 галогеналкилом.
99. Соединение по пункту 0, где R_3 является трифторметилом.
100. Соединение по пункту 0, где R_3 является аминокарбонилем, моно- C_1 - C_6 алкиламинокарбонилем или -ди C_1 - C_6 алкиламинокарбонилем.
101. Соединение по пункту 0, где R_3 является метиламинокарбонилем.
102. Соединение по пункту 0, где R_3 является диметиламинокарбонилем.
103. Соединение по пункту 0, где R_3 является C_1 - C_6 алкилсульфонилем.
104. Соединение по пункту 0, где R_3 является аминосульфонилем.
105. Соединение по пункту 0, где R_3 является метилсульфонилем.

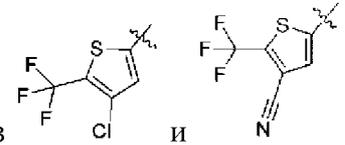
106. Соединение по пункту 0, где R_3 является C_6-C_{10} арилом.
107. Соединение по пункту 0, где R_3 является фенилом.
108. Соединение по пункту 0 или 0, где C_6-C_{10} арил замещен одним или несколькими C_1-C_6 алкилом, галогеном или C_1-C_6 алкоксилем.
109. Соединение по пункту 0, где R_3 является C_3-C_8 циклоалкилом.
110. Соединение по пункту 0, где R_3 является циклопропилом.
111. Соединение по пункту 0, где R_3 является 5-6-членным гетероарилом.
112. Соединение по пункту 0, где R_3 выбирают из оксазолила, пиридинила, фуранила, тиазолила, пирролила, имидазолила и пиразолила.
113. Соединение по пункту 0 или 0, где 5-6-членный гетероарил замещен одним или несколькими метилами.
114. Соединение по пункту 0 или 0, где 5-6-членный гетероарил замещен одним или несколькими C_1-C_6 галогеналкилами.
115. Соединение по пункту 0, где 5-6-членный гетероарил замещен трифторметилом.
116. Соединение по пункту 0, где R_3 выбирают из группы, состоящей из 2-метилтиазолила, 1,2-диметилпирролила, 1-метилимидазолила и 1-метилпиразолила.
117. Соединение по пункту 0, где R_3 является 5-12-членным гетероциклоалкилом.
118. Соединение по пункту 0, где R_3 является 2,3-дигидробензофуранилом.
119. Соединение по пункту 0, где R_3 является $-(CH_2)_mR_6$.
120. Соединение по пункту 0, где R_6 является гидроксилом.
121. Соединение по пункту 0, где R_6 является C_6-C_{10} арилом.
122. Соединение по пункту 0, где C_6-C_{10} арил замещен C_1-C_6 алкоксилем.
123. Соединение по пункту 0 или 0, где C_6-C_{10} арилом является фенил.
124. Соединение по любому из пунктов 0-0, где m равно 1.
125. Соединение по пункту 0, где R_3 является QR_6 .
126. Соединение по пункту 0, где R_6 является 5-членным гетероциклилом.
127. Соединение по пункту 0, где R_6 является пирролидином.
128. Соединение по пункту 0, где R_6 является 6-членным гетероарилом.
129. Соединение по пункту 0, где R_6 является пиридином.
130. Соединение по пункту 0, где R_6 является амино.
131. Соединение по пункту 0, где R_6 является -ди C_1-C_6 алкиламино.
132. Соединение по пункту 0, где R_6 является диметиламино.
133. Соединение по пункту 0, где R_6 является гидроксилом.
134. Соединение по пункту 0, где R_6 является C_1-C_6 галогеналкилом.

135. Соединение по пункту 0, где R_6 является трифторметилом.
136. Соединение по любому из пунктов 0-0, где Q является проп-1-инилом.
137. Соединение по любому из пунктов 0-0, где Q является C_1 - C_3 алкилом.
138. Соединение по пункту 0, где Q замещен ОН.
139. Соединение по пункту 0, где Q замещен галогеном.
140. Соединение по пункту 0, где Q замещен фтором.
141. Соединение по пункту 0 или 0, где Q является метилом.
142. Соединение по пункту 0, где R_3 является $-NR_5R_5'$.
143. Соединение по пункту 0, где R_5 является Н и R_5' является C_3 - C_8 циклоалкилом.
144. Соединение по пункту 0, где R_5' является циклопентилом.
145. Соединение по пункту 0, где R_5 является Н и R_5' является C_1 - C_6 алкилом.
146. Соединение по пункту 0, где R_5' является метилом.
147. Соединение по пункту 0, где R_5' является *n*-пропилом.
148. Соединение по пункту 0, где R_5 является Н и R_5' является C_1 - C_6 алкилкарбониллом.
149. Соединение по пункту 0, где R_5' является этаноилом.
150. Соединение по пункту 0, где R_3 является OR_5 .
151. Соединение по пункту 0, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом.
152. Соединение по пункту 0, где C_1 - C_6 алкил является метилом.
153. Соединение по любому из пунктов 1-152, где n равно 2 или 3.
154. Соединение по пункту 0, где n равно 1 и R_3 является циано.
155. Соединение по пункту 0, где n равно 1 или 2 и R_3 является галогеном.
156. Соединение по пункту 0, где n равно 2, один R_3 является галогеном и другой R_3 является циано.
157. Соединение по любому пункту 0, 0 или 0, где галоген выбирают из Cl, Br и I.
158. Соединение по пункту 1, где A является тиазолилом.
159. Соединение по пункту 1, где A является тиофенилом.
160. Соединение по пункту 0 или 0, где n равно 1 и R_3 является циано.
161. Соединение по пункту 0 или 0, где n равно 2 и R_3 выбирают из галогена и циано.
162. Соединение по любому из пунктов 0 или 0, где n равно 2 и каждый R_3 является галогеном.
163. Соединение по пункту 0 или 0, где галоген является хлором или фтором.

164. Соединение по пункту 1, где  выбирают из



165. Соединение по пункту 1, где  выбирают из



166. Соединение по любому из пунктов 0-0, где R_1 является галогеналкилом.

167. Соединение по пункту 0, где R_1 является фторалкилом.

168. Соединение по пункту 0, где R_1 является фторэтилом или дифторэтилом.

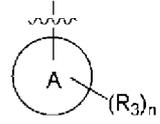
169. Соединение по любому из пунктов 0-0, где R_2 является галогеном.

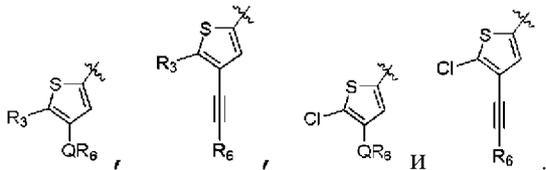
170. Соединение по пункту 0, где R_2 является фтором.

171. Соединение по любому из пунктов 1-0, где каждый амино, алкиламино или диалкиламино не замещен или замещен.

172. Соединение по любому из пунктов 1-0, где каждый амино, алкиламино или диалкиламино не замещен.

173. Соединение по любому из пунктов 1-172, где, по меньшей мере, один R_3 является QR_6 и где Q является C_2-C_6 алкинилом.

174. Соединение по любому из пунктов 1-173, где 



175. Соединение по пункту 171, где n равно 2 и, по меньшей мере, один R_3 выбирают из галогена и циано.

176. Соединение, выбранное из таблицы 2, таблицы 2a, таблицы 2b, таблицы 2c, таблицы 2d и его фармацевтически приемлемые соли.

177. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества по любому из пунктов 1-176 субъекту или в клетку субъекта.

178. Соединение по любому из пунктов 1-0 для применения в лечении рака в клетке или у субъекта.

179. Соединение по любому из пунктов 1-0 для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта.

180. Применение соединения по любому из пунктов 1-0 для производства лекарственного средства для лечения рака в клетке или у субъекта.

181. Применение, соединение для применения или способ по любому из пунктов 177-180, где субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4.

182. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где субъект или клетка субъекта содержит биомаркер чувствительности к антагонисту SMARCA2.

183. Применение, соединение для применения или способ по пункту 182, где биомаркером является пониженная активность или функция SMARCA4.

184. Применение, соединение для применения или способ по пункту 182, где биомаркером является потеря функции SMARCA4.

185. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где субъект имеет рак, характеризующийся потерей функции SMARCA4.

186. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует пониженную активность или функцию SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем активности или функции SMARCA4.

187. Применение, соединение для применения или способ по пункту 186, где контрольным уровнем является уровень активности или функции SMARCA4 у субъекта, который не имеет рак.

188. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует мутацию SMARCA4 по сравнению с диким типом SMARCA4.

189. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует потерю экспрессии белка SMARCA4 по сравнению с контрольным уровнем экспрессии белка SMARCA4.

190. Применение, соединение для применения или способ по пункту 189, где контрольным уровнем является уровень экспрессии белка SMARCA4 у субъекта или в клетке, которая не имеет рак.

191. Применение, соединение для применения или способ по любому пунктов 177-180, где указанный субъект или клетка субъекта демонстрирует потерю экспрессии SMARCA4 мРНК по сравнению с контрольным уровнем экспрессии SMARCA4 мРНК.

192. Применение, соединение для применения или способ по пункту 191, где

контрольным уровнем является уровень экспрессии SMARCA4 мРНК у субъекта или в клетке, которая не имеет рак.

193. Способ модулирования (например, ингибирования) активности SMARCA2, включающий контакт фермента SMARCA2 с соединением по любому из пунктов 1-175.

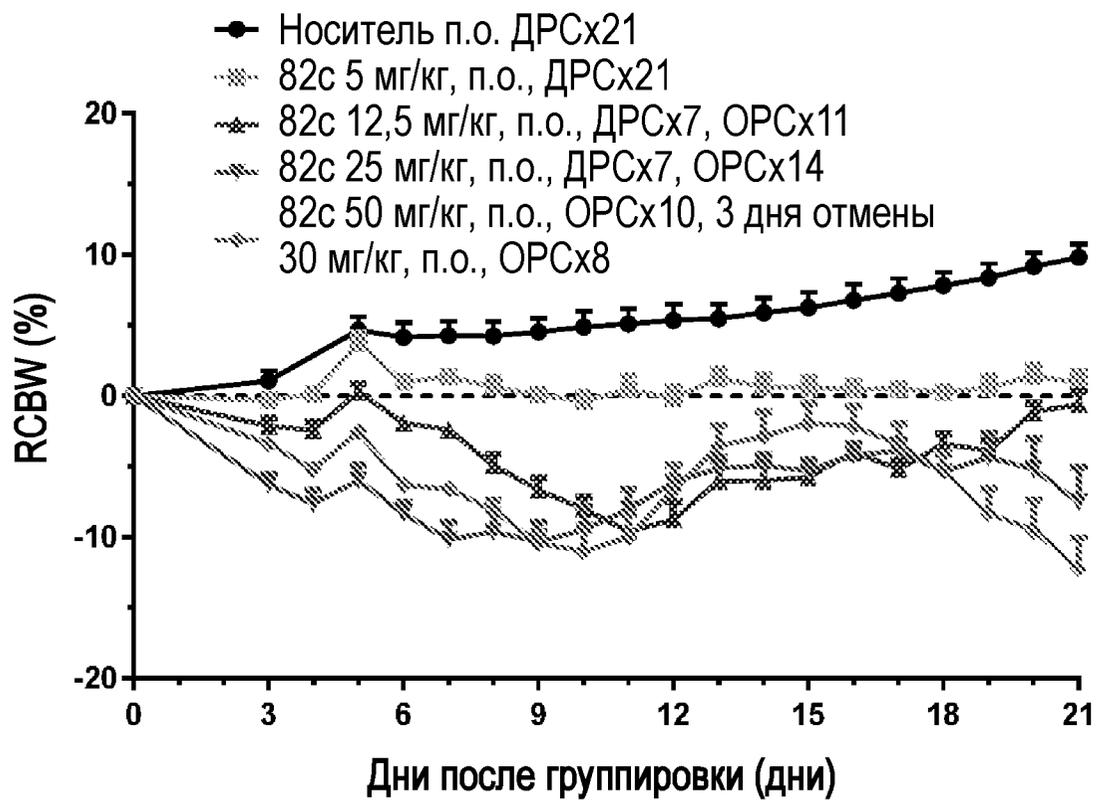
194. Соединение по любому из пунктов 1-0 для применения в ингибировании активности SMARCA2, где соединение контактирует с ферментом SMARCA2.

195. Соединение по любому из пунктов 1-0 для применения в качестве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство контактирует с ферментом SMARCA2.

196. Соединение по любому из пунктов 1-0 для применения в производстве лекарственного средства для ингибирования активности SMARCA2, где лекарственное средство должно контактировать с ферментом SMARCA2.

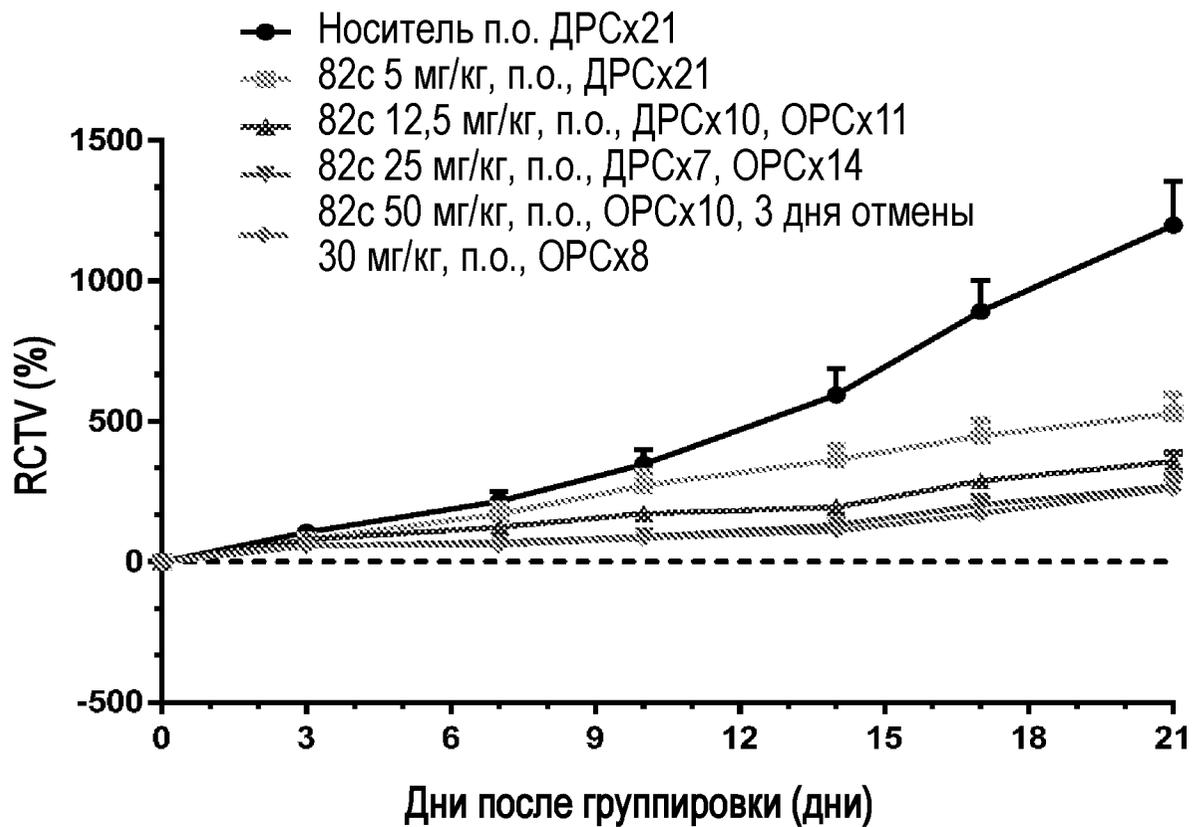
ФИГ.2

Изменение массы тела мышей в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ



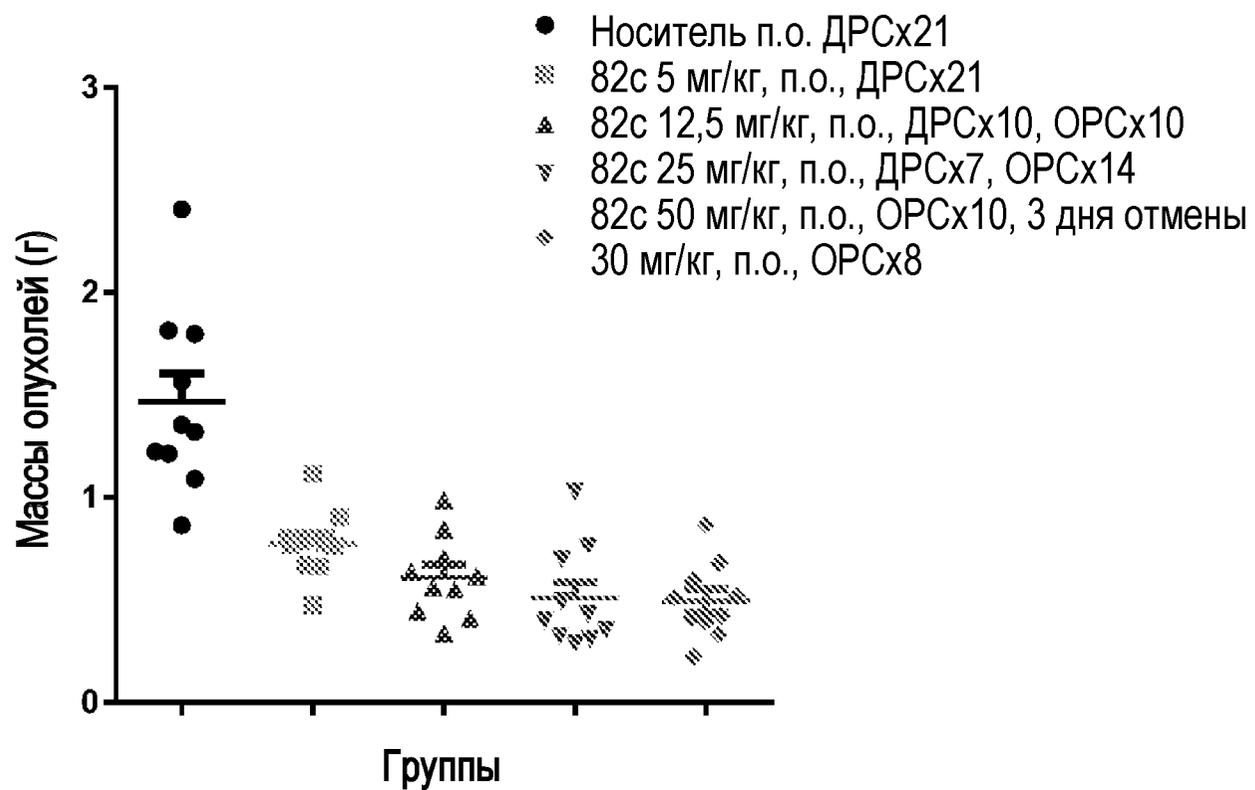
ФИГ.3

Изменение объема опухоли у мышей в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ



ФИГ.4

Массы опухолей в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ



ФИГ.5

Соединение 82с в плазме. Результат ФК в исследовании эффективности соединения 82с в модели A549 subQ (день 21)

