

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192640 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.11

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/825,507; 62/952,599

(32) 2019.03.28; 2019.12.23

(33) US

(86) PCT/US2020/025160

(87) WO 2020/198567 2020.10.01

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Комер Имон, Дункан Кеннет,
Кокоузеки Алексис, Кэмпбелл Джон,
Харви Даррен, Манчхоф Майкл (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение предусматривает новые соединения, композиции, содержащие соединения, и способы их применения.

A1

202192640

202192640

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571076EA/042

ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Перекрестные ссылки на родственные заявки

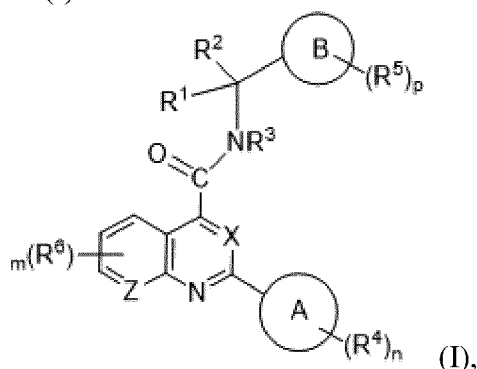
[0001] Данная заявка испрашивает преимущество согласно предварительной заявке на патент США № 62/825507, поданной 28 марта 2019 г., и предварительной заявке на патент США № 62/952599, поданной 23 декабря 2019 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Уровень техники

[0002] Существует необходимость в разработке улучшенных средств терапии для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак.

Краткое описание

[0003] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой N, CH или CR⁶;

кольцо A представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероцикл;

кольцо B представляет собой 5-членный N-содержащий гетероарил;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, галогена, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂ и -S(O)₂N(R^{1a})₂;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила и гетероциклила, или два R^{1a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -

$\text{OC(O)N(R}^{4a})_2$, $-\text{SR}^{4a}$, $-\text{S(O)R}^{4a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{4a}$, $-\text{S(O)N(R}^{4a})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{4a})_2$ и $\text{P(O)(R}^{4a})_2$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила и $\text{P(O)(R}^{7a})_2$, или два R^{4a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-6} алкил или карбоцикл, или два R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, которое необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^6 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{6a}$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{C(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{N(R}^{6a})_2$, $-\text{N(R}^{6a})\text{C(O)R}^{6a}$, $-\text{N(R}^{6a})\text{C(O)}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{N(R}^{6a})\text{C(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{N(R}^{6a})\text{S(O)}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{OR}^{6a}$, $-\text{OC(O)R}^{6a}$, $-\text{OC(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{SR}^{6a}$, $-\text{S(O)R}^{6a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{S(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{6a})_2$ и $-\text{P(O)(R}^{6a})_2$;

R^{6a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила; или два R^{6a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{C(O)N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)R}^7$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OC(O)R}^7$, $-\text{OC(O)N(R}^7)_2$, $-\text{SR}^7$, $-\text{S(O)R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)N(R}^7)_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^7)_2$ и $-\text{P(O)(R}^7)_2$; и

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{7a}$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{C(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)R}^{7a}$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})\text{S(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{OC(O)R}^{7a}$, $-\text{OC(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{S(O)R}^{7a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{S(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})_2$ и $-\text{P(O)R}^{7a}$, и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

[0004] Также в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0005] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения пролиферативных нарушений (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

Подробное описание

[0006] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, могут обладать различными видами активности, которые применимы для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак.

[0007] В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, являются ингибиторами (или антагонистами) CREBBP и/или EP300.

[0008] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены любые из раскрытых соединений, описанных в данном документе, в качестве нейтрального соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0009] Соединения по настоящему изобретению включают те, что описаны в целом выше, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в данном документе. Будут применяться следующие определения, используемые в данном документе, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Определения

[00010] Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. Предпочтительно алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от 6 до 20 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкилов включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или н-гексил.

[00011] "Алкенил" относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и содержать по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы с 2-6 атомами углерода могут быть предпочтительными. Алкенильная группа может содержать 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи, или больше. Примеры алкенильных групп включают этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бут-2-енил, н-гекс-3-енил и т. п.

[00012] "Алкинил" относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и содержать по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильные группы с 2-6 атомами углерода могут быть предпочтительными. Алкинильная группа может содержать 1, 2 или 3 углерод-

углеродные тройные связи, или больше. Примеры алкинильных групп включают этинил, н-пропинил, н-бут-2-инил, н-гекс-3-инил и т. п.

[00013] В данном документе число атомов углерода в группе указывается с помощью приставки "C_{x-xx}", где x и xx представляют собой целые числа. Например, "C₁₋₆алкил" является алкильной группой, которая содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[00014] "Алкокси", применяемый в данном документе, соотносится с алкил-О-, где определение алкила приведено в данном документе выше. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси и т. п.

[00015] "Галоген" или "галогено" могут представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

[00016] Применяемый в данном документе термин "гетероцикл" или "гетероцикл" относится к насыщенной или ненасыщенной моноциклической или бициклической кольцевой системе (например, конденсированным, мостиковым или спирокольцевым системам), которая содержит от 3 до 11 членов кольца или, в частности, от 3 до 10 членов кольца, от 3 до 8 членов кольца, от 3 до 7 членов кольца, от 3 до 6 членов кольца, от 4 до 6 членов кольца, от 5 до 7 членов кольца, от 5 до 6 членов кольца или от 4 до 7 членов кольца, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, и не более 4 (например, 1, 2, 3 или 4) из них могут представлять собой гетероатомы, где гетероатомы являются независимо выбранными из O, S и N, и при этом C может быть окислен (например, C(O)), N может быть окислен (например, N(O)) или кватернизован, и S может быть необязательно окислена до сульфоксида и сульфона. Ненасыщенные гетероциклические кольца включают гетероарильные кольца.

[00017] Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к ароматической 5- или 6-членной моноциклической кольцевой системе, или 9- или 10-членной бициклической кольцевой системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и при этом N может быть окислен (например, N(O)) или кватернизован, и S может быть необязательно окислена до сульфоксида и сульфона. Примеры гетероариллов включают без ограничения пирролил, фуранил, тиофенил (или тиенил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиранил, тиопиранил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазинил, тиазинил, диоксинил, дитиинил, оксатианил, триазинил, тетразинил, бензотриазол, бензоимидазол, индол, индазол, хинолин, изохинолин, хиназолин, фталазин, циннолин, пурин и птеридин. В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой ароматическую 5- или 6-членную моноциклическую кольцевую систему. Примеры 5- или 6-членного гетероарила включают без ограничения пирролил, фуранил, тиофенил (или тиенил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил или триазинил. Применяемый в данном документе "5-членный N-содержащий гетероарил"

представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота в кольце. В одном варианте осуществления 5-членный N-содержащий гетероарил может содержать один или несколько гетероатомов, отличных от азота, при этом гетероатомы, отличные от азота, независимо выбраны из O и S. Неограничивающие примеры 5-членных N-содержащих гетероариллов включают пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, тиadiaзолил, дитиазолил, оксадиазолил и изоксазол.

[00018] В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 4-7-членное насыщенное моноциклическое, или 4-6-членное насыщенное моноциклическое, или 5-7-членное насыщенное моноциклическое кольцо, или 9-11-членное, или 9-10-членное насыщенное или частично насыщенное бициклическое кольцо. В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 4-7-членное насыщенное моноциклическое кольцо. В другом варианте осуществления гетероцикл представляет собой 9-10-членное бициклическое кольцо, в котором одно из колец является ароматическим, а второе является неароматическим. Гетероциклическая группа может быть присоединена при гетероатоме или атоме углерода. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения азиридины, оксиранилы, тиранилы, оксазиридины, азетидины, оксетаны, тиепаны, пирролидины, тетрагидрофураны, тиоланы, имидазолидины, пиразолидины, оксазолидины, изоксазолидины, тиазолидины, изотиазолидины, диоксоланы, дитиоланы, оксатиоланы, пиперидины, тетрагидропиранилы, тианы, пиперазины, морфолины, тиоморфолины, диоксаны, дитианы, триоксаны, тритианы, азепаны, оксепаны, тиепаны, дигидрофураны, имидазолины, дигидропиранилы.

[00019] Термин "конденсированная кольцевая система", применяемый в данном документе, относится к кольцевой системе, которая содержит два кольца, каждое из которых независимо выбрано из карбоцикла или гетероцикла, при этом две кольцевые структуры имеют два общих смежных атома кольца. Конденсированная кольцевая система может содержать от 9 до 12 членов кольца.

[00020] В другом варианте осуществления гетероцикл представляет собой насыщенный 4-7-членный моноциклический гетероцикл. Примеры насыщенных 4-7-членных моноциклических гетероциклических кольцевых систем включают без ограничения азетидины, оксетаны, пирролидины, тетрагидрофураны, тиоланы, имидазолидины, пиразолидины, оксазолидины, изоксазолидины, тиазолидины, изотиазолидины, диоксоланы, дитиоланы, оксатиоланы, пиперидины, тетрагидропиранилы, тианы, пиперазины, морфолины, тиоморфолины, диоксаны, дитианы, азепаны, диазепаны.

[00021] В другом варианте осуществления гетероцикл представляет собой пиридин, бензотриазол, бензоимидазол, тиазол, пиррол, пиразол, индол, имидазол, изоксазол, изотиазол, пирролидин, пиперидин, пиперазин, пиримидин, триазол, 1H-индазол, 2H-индазол, 1,4-дiazепан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-

а)пиразин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин, пиразол, азетидин, пирролидин или морфолин.

[00022] Применяемый в данном документе термин "карбоциклил" относится к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим или бициклическим углеводородным группам, содержащим 3-12, 3-7, 3-5, 3-6, 4-6 или 5-7 атомов углерода. Термин "карбоциклил" охватывает циклоалкильные группы и ароматические группы. Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенным моноциклическим или бициклическим или спироуглеводородным группам, содержащим 3-7 атомов углерода, 3-6 атомов углерода или 5-7 атомов углерода. Иллюстративные моноциклические карбоциклильные группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклобутадиенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил, циклогептадиенил, фенил и циклогептатриенил. Иллюстративные бициклические карбоциклильные группы включают бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, трицикло[2.2.1.0^{2,6}]гептанил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил или 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, спиро[2.2]пентанил и спиро[3.3]гептанил. В одном варианте осуществления карбоциклил представляет собой 4-6-членный моноциклический карбоциклил. В другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой C₃₋₅циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил или циклопентил. В одном варианте осуществления карбоциклил представляет собой C₄₋₆циклоалкил, такой как циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[00023] Применяемый в данном документе термин "арил" относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещены. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафталинил, фенантренил, антраценил, флуоренил и инденил.

[00024] Как описано в данном документе, соединения по настоящему изобретению могут, если это указано, содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Как правило, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или несколько атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одним и тем же, либо различным в каждом положении. Применяемое в данном документе выражение "один или несколько заместителей" относится к тому, что один, два, три, четыре или более атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящими заместителями. Комбинации заместителей, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой предпочтительно те, что приводят к образованию стабильных или

химически возможных соединений. Термин "стабильный", применяемый в данном документе, относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в определенных вариантах осуществления, их извлечение, очистку и использование для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе.

Подходящие заместители на замещаемом атоме углерода "необязательно замещенной" группы независимо представляют собой галоген; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}\text{прямой или разветвленный алкилен})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ или $-(\text{C}_{1-4}\text{прямой или разветвленный алкилен})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, при этом каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо), или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых варианта R° , взятые вместе с промежуточным атомом(атомами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, которые, как определено ниже, могут быть замещены.

[00025] Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам медицинской оценки являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., а также соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки.

[00026] В случаях, где соединение, предусмотренное в данном документе, обладает достаточной основностью или кислотностью для образования стабильных нетоксичных кислых или основных солей, может быть целесообразным получение и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой соли присоединения органической кислоты, образованные кислотами, которые образуют физиологически приемлемые анионы, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат или α -глицерофосфат. Также могут быть образованы неорганические соли, в том числе гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

[00027] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с применением стандартных процедур, широко известных в уровне техники, например, путем осуществления реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой с получением физиологически приемлемого аниона. Могут быть получены также соли щелочного металла (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельного металла (например, кальция) с карбоновыми кислотами.

[00028] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли из неорганических оснований могут включать без ограничения натриевые, калиевые, литиевые, аммониевые, кальциевые или магниевые соли. Соли, полученные из органических оснований, могут включать без ограничения соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, двузамещенный циклоалкиламин, трехзамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкенилазксервины, двузамещенный циклоалкениламин, трехзамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклоалкиламины, дигетероциклоалкиламины, тригетероциклоалкиламины или смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два заместителя при амине могут быть различными и могут представлять собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил и т. п. Также включены амины, где два или три заместителя вместе с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклоалкильную или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, триметамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-

алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т. п. Могут быть применимы другие производные карбоновых кислот, например, амиды карбоновых кислот, в том числе карбоксамида, низшие алкилкарбоксамида или диалкилкарбоксамида и т. п.

[00029] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметрических центров в молекуле. В соответствии с настоящим изобретением любую структуру, которая не определяет стереохимию, следует понимать как охватывающую все различные стереоизомеры (например, диастереомеры и энантиомеры) в чистом виде или в практически чистом виде, а также их смеси (такие как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). Из уровня техники хорошо известно как получить такие оптически активные формы (например, разделением рацемических форм с помощью методов перекристаллизации, посредством синтеза из оптически-активных исходных материалов, с помощью хирального синтеза или хроматографического разделения с применением хиральной неподвижной фазы). Если конкретный энантиомер соединения, применяемого в раскрытых способах, проиллюстрирован с помощью названия или структуры, стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. "Стереохимическая чистота" означает весовой процент необходимого стереоизомера относительно общего веса всех стереоизомеров.

[00030] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; например, R- и S-конфигураций для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеров с двойной связью и Z- и E-конформационных изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. В объем настоящего изобретения попадают, например, соединения с данными структурами, включая замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода на обогащенный ^{13}C или ^{14}C углерод. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[00031] Как используется в данном документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая является подходящей для введения субъекту-человеку или субъекту-животному. В некоторых вариантах осуществления

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

[00032] Как используется в данном документе, термин "рак" относится к заболеванию, нарушению или состоянию, при которых клетки проявляют относительно аномальный, неконтролируемый и/или саморегулируемый рост таким образом, что они проявляют фенотип с аномально повышенной скоростью пролиферации и/или аберрантным ростом, характеризующийся значительной потерей контроля клеточной пролиферации. В некоторых вариантах осуществления рак может характеризоваться одной или несколькими опухолями. Специалистам в данной области техники известен ряд типов рака, включая, например, аденокарциному, астроцитому, базальноклеточную карциному, карциноидную опухоль, онкологическое заболевание сердца, холангиокарциному, хордому, хронические миелопролиферативные неоплазии, краниофарингиому, протоковую карциному *in situ*, эпендимому, интраокулярную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, миелогенный лейкоз,

миелоидный лейкоз), лимфому (например, лимфому Беркитта [неходжкинскую лимфому], кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, СПИД-ассоциированную лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому), меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, миелому (например, множественную миелому), миелодиспластический синдром, папилломатоз, параганглиому, феохромоцитому, плевроролечную бластому, ретинобластому, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому матки, сосудистую саркому), опухоль Вильмса и/или рак коры надпочечников, ануса, аппендикса, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, бронха, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, фаллопиевой трубы, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, половой клетки, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например, опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), рта, носовой полости, полости рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, пениса, глотки, брюшины, гипофиза, предстательной железы, прямой кишки, слюнной железы, мочеочника, мочеиспускательного канала, матки, влагалища или вульвы.

[00033] В одном варианте осуществления рак характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP. В другом варианте осуществления рак характеризуется мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления рак характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP и мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления рак характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP и не характеризуется мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления рак характеризуется мутацией с потерей функции EP300 и не характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP. В другом варианте осуществления рак не характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP или мутацией с потерей функции EP300.

[00034] Как используется в данном документе, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое обеспечивает необходимый эффект (например, необходимый биологический, клинический или фармакологический эффект) у субъекта или в популяции, которым его вводят. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, которое со статистической вероятностью обеспечивает достижение необходимого эффекта при введении субъекту в соответствии с конкретной схемой введения доз (например, терапевтической схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, достаточному для получения эффекта у по меньшей мере значительной процентной доли (например, по меньшей мере приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или больше) популяции, которая страдает от заболевания, нарушения и/или состояния и/или восприимчива к ним. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой

количество, которое обеспечивает снижение частоты встречаемости и/или тяжести одного или нескольких симптомов заболевания, нарушения и/или состояния и/или отсрочку начала их проявления. Обычным специалистам в данной области техники будет очевидно, что термин "терапевтически эффективное количество" фактически не предполагает достижения успешного лечения у конкретного индивидуума. Скорее терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое обеспечивает конкретный необходимый ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении, например, у по меньшей мере приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или более пациентов в подвергаемой лечению популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, достаточное для индуцирования необходимого эффекта, измеряемого в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поту, слезной жидкости, моче). Обычным специалистам в данной области техники будет очевидно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или средства терапии можно составлять и/или вводить в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство можно составлять и/или вводить во множестве доз, например, как часть схемы введения доз.

[00035] Как используется в данном документе, термин "опухоль" относится к аномальному росту клеток или ткани. В некоторых вариантах осуществления опухоль может содержать клетки, которые являются предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, предметастатическими, метастатическими и/или неметастатическими. В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с раком или является его проявлением. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой рассеянную опухоль или опухоль жидких тканей. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления опухоль характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP. В другом варианте осуществления опухоль характеризуется мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления опухоль характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP и мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления опухоль характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP и не характеризуется мутацией с потерей функции EP300. В другом варианте осуществления опухоль характеризуется мутацией с потерей функции EP300 и не характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP. В другом варианте осуществления опухоль не характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP или мутацией с потерей функции EP300.

[00036] Применяемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" могут применяться взаимозаменяемо и означают млекопитающих, нуждающихся в лечении, например домашних животных (например, собак, кошек и т. п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т. п.) и лабораторные животные (например, крыс, мышей, морских свинок и т. п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

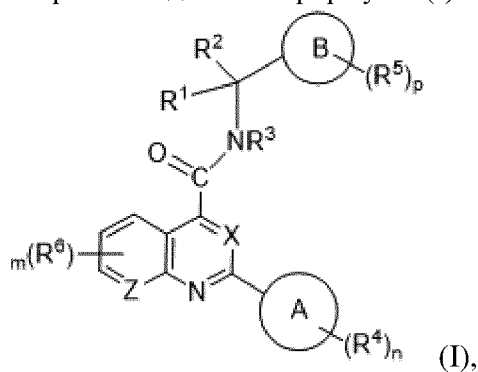
[00037] Применяемый в данном документе термин "осуществление лечения" или "лечение" относится к достижению необходимого фармакологического и/или физиологического эффекта. Данный эффект может быть терапевтическим, который предусматривает достижение, частично или в значительной степени, одного или нескольких следующих результатов: частичное или полное уменьшение степени тяжести заболевания, нарушения или синдрома; облегчение или нормализация клинического симптома или показателя, ассоциированных с нарушением; или отсрочка, подавление или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

[00038] Применяемый в данном документе термин "мутация с потерей функции" означает мутацию, которая приводит к образованию белка (продукта гена), обладающего меньшим количеством функций или сниженной активностью по сравнению с белком дикого типа, или совершенно не имеющего функций или активности. В одном варианте осуществления мутация с потерей функции приводит к образованию усеченного белка. В одном варианте осуществления мутация с потерей функции приводит к образованию полноразмерного дефектного белка. Во всех вышеуказанных вариантах осуществления мутация с потерей функции может в значительной степени ослабить экспрессию белка. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления мутация с потерей функции может приводить к полной потере белка.

[00039] Применяемый в данном документе термин "потеря функции" означает белок (продукт гена), обладающий меньшим количеством функций или сниженной активностью по сравнению с геном дикого типа, или совершенно не имеющий функций или активности.

Соединения

[00040] В первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой N, CH или CR⁶;

кольцо A представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероцикл;

кольцо B представляет собой 5-членный N-содержащий гетероарил;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, галогена, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂ и -S(O)₂N(R^{1a})₂;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила и гетероциклила, или два R^{1a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{4a}, -S(O)N(R^{4a})₂, -S(O)₂N(R^{4a})₂ и P(O)(R^{4a})₂;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила, гетероциклила и P(O)(R^{7a})₂, или два R^{4a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R⁵ в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₆алкил или карбоцикл, или два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R⁶ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, -CN, -C(O)R^{6a}, -C(O)₂R^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})S(O)₂R^{6a}, -OR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -OC(O)N(R^{6a})₂, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -S(O)₂R^{6a}, -S(O)N(R^{6a})₂, -S(O)₂N(R^{6a})₂ и -P(O)(R^{6a})₂;

R^{6a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоциклила и гетероциклила; или два R^{6a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

где каждый вышеуказанный C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁷, галогена, -CN, -C(O)R⁷, -C(O)₂R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -

$N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$ и $-P(O)(R^7)_2$; и

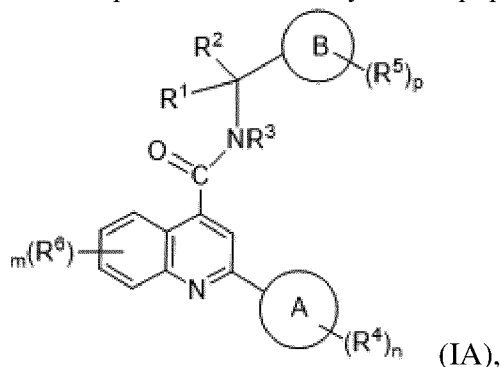
R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, $-CN$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-OC(O)N(R^{7a})_2$, $-SR^{7a}$, $-S(O)R^{7a}$, $-S(O)_2R^{7a}$, $-S(O)N(R^{7a})_2$, $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ и $-P(O)R^{7a}$, и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. В одном варианте осуществления R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-OC(O)N(R^{7a})_2$, $-SR^{7a}$, $-S(O)R^{7a}$, $-S(O)_2R^{7a}$, $-S(O)N(R^{7a})_2$, $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ и $-P(O)R^{7a}$.

[00041] Во втором варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям X представляет собой N, и Z представляет собой N; и остальные переменные являются такими, как определено в первом варианте осуществления. В еще одном варианте осуществления X представляет собой CH, и Z представляет собой CH или CR^6 .

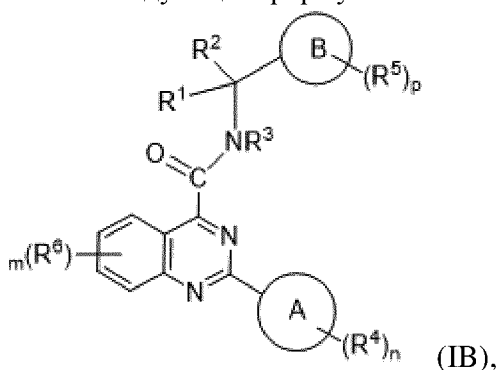
[00042] В третьем варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям только один из X и Z представляет собой N, и остальные переменные являются такими, как определено в первом варианте осуществления. В еще одном варианте осуществления X представляет собой CH, и Z представляет собой N.

[00043] В четвертом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



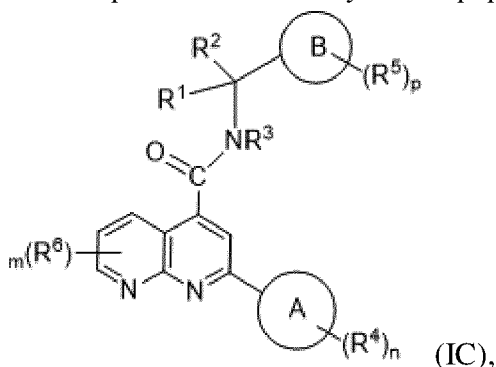
или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

[00044] В пятом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

[00045] В шестом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

[00046] В седьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой N-содержащий гетероарил, содержащий один атом азота, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[00047] В восьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой N-содержащий гетероарил, содержащий два атома азота, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[00048] В девятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой пиррол, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол или изотиазол, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[00049] В десятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой пиразол или имидазол, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[00050] В одиннадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой пиразол, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

[00051] В двенадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо В представляет собой имидазол, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

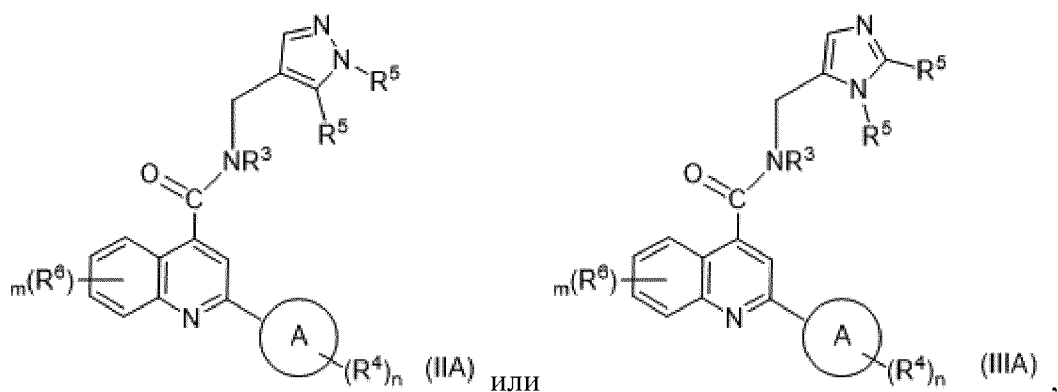
[00052] В тринадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и галогена, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

[00053] В четырнадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или галоген, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

[00054] В пятнадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям R^1 и R^2 одновременно представляют собой H, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

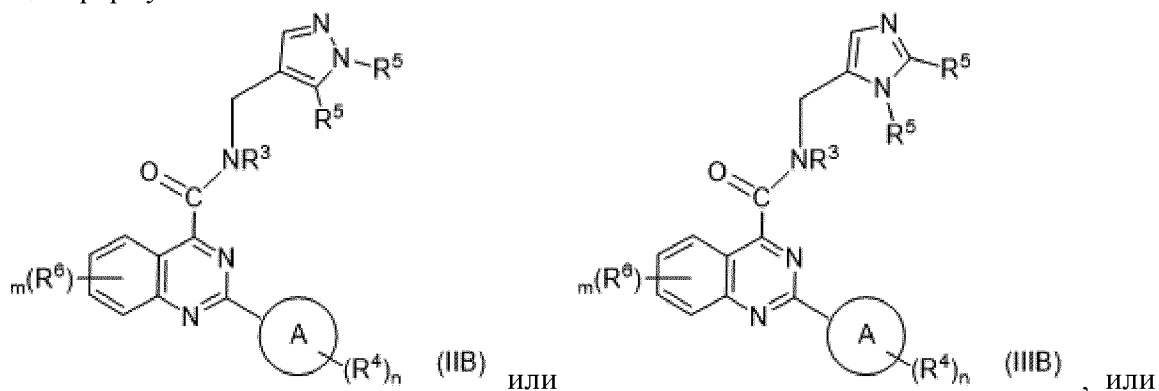
[00055] В шестнадцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB) или (IC) или их фармацевтически приемлемым солям R^1 и R^2 одновременно представляют собой H, и R^3 представляет собой метил, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте осуществления.

[00056] В семнадцатом варианте осуществления соединение представлено следующей формулой:



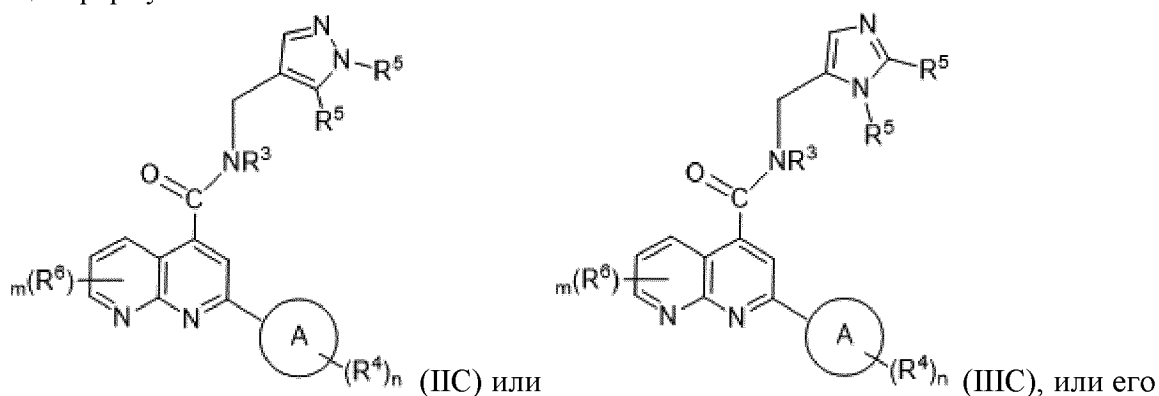
или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

[00057] В восемнадцатом варианте осуществления соединения представлено следующей формулой:



его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

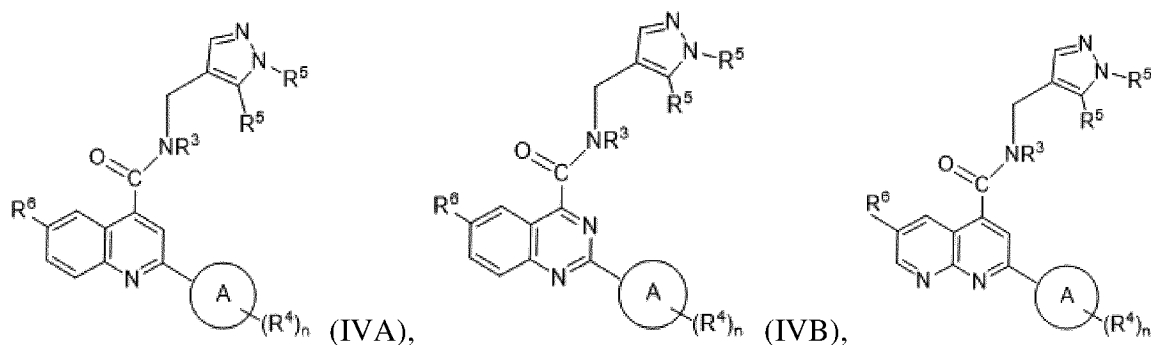
[00058] В девятнадцатом варианте осуществления соединения представлено следующей формулой:



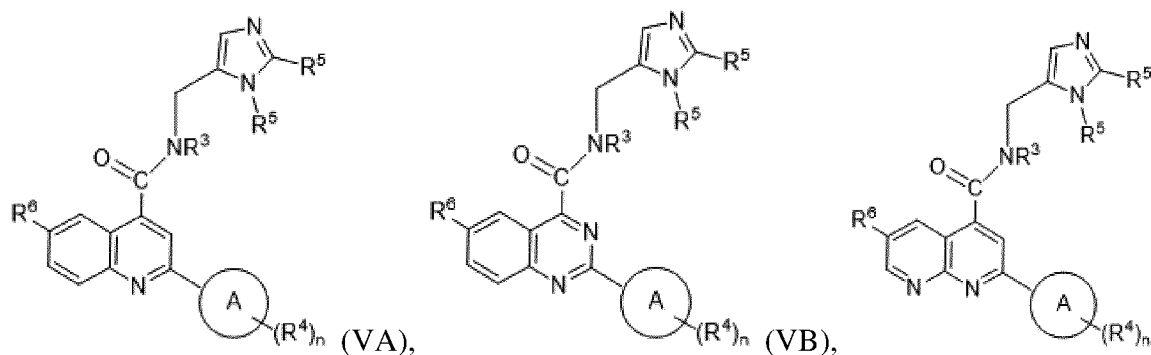
фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, восьмом, девятом, десятом,

одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

[00059] В двадцатом варианте осуществления соединение представлено следующей формулой:



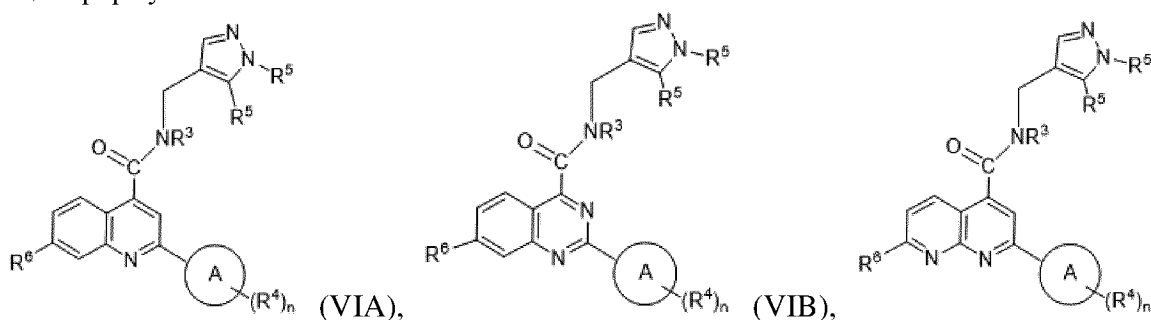
(IVC),

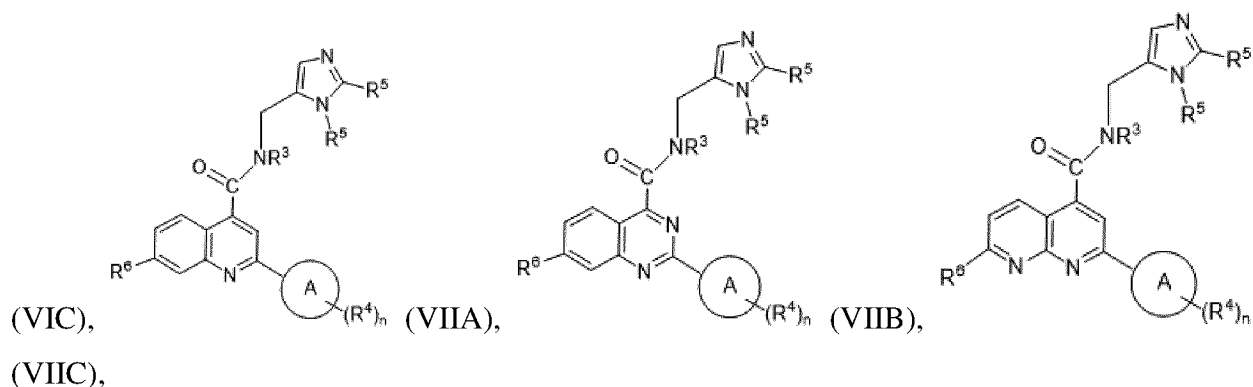


(VC),

или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

[00060] В двадцать первом варианте осуществления соединение представлено следующей формулой:





или его фармацевтически приемлемой солью, где переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

[00061] В двадцать втором варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, 4-6-членного гетероциклила, галогена, $-CN$, $-OR^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-S(O)_2R^{6a}$ и $-P(O)(R^{6a})_2$; и

R^{6a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

при этом каждый из C_{1-6} алкила, фенила и 5-6-членного гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-N(R^7)_2$, $-OR^7$ и фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-CN$, галогена и $-OR^{7a}$;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00062] В двадцать третьем варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой Cl, Br, F, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C_2H_4NHCH_3$, $-OCH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, морфолин или $-CH_2OCH_3$, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

[00063] В двадцать четвертом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA),

(IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой $-OR^{6a}$, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00064] В двадцать пятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил, и остальные переменные являются такими, как определено в двадцать четвертом варианте осуществления.

[00065] В двадцать шестом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OR^7$, где R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00066] В двадцать седьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой галоген, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00067] В двадцать восьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой фтор, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00068] В двадцать девятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^6 представляет собой хлор, и остальные

переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления.

[00069] В тридцатом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^7$ или $-N(R^7)_2$; и R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего, двадцать четвертого, двадцать пятого, двадцать шестого, двадцать седьмого, двадцать восьмого или двадцать девятого вариантов осуществления.

[00070] В тридцать первом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OH$ или C_{1-3} алкокси, и остальные переменные являются такими, как определено в тридцатом варианте осуществления.

[00071] В тридцать втором варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой H, метил, этил, $-CH_2CH_2OH$, и остальные переменные являются такими, как определено в тридцатом варианте осуществления.

[00072] В тридцать третьем варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой метил или этил, и остальные переменные являются такими, как определено в тридцатом варианте осуществления.

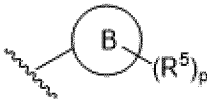
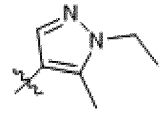
[00073] В тридцать четвертом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^5 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, при этом каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен одним - тремя атомами галогена, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом,

четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем варианте осуществления.

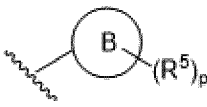
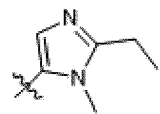
[00074] В тридцать пятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^5 в каждом случае независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, и остальные переменные являются такими, как определено в тридцать четвертом варианте осуществления.

[00075] В тридцать шестом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил, и остальные переменные являются такими, как определено в тридцать четвертом варианте осуществления.

[00076] В тридцать седьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их

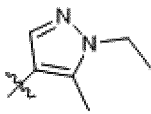
фармацевтически приемлемым солям  имеет структуру , и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом варианте осуществления.

[00077] В тридцать восьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их

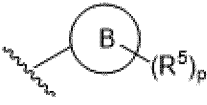
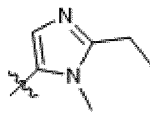
фармацевтически приемлемым солям  имеет структуру , и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом,

двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом или тридцать шестом варианте осуществления.

[00078] В тридцать девятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^1 и R^2 одновременно представляют собой H; R^3

представляет собой метил; и  имеет структуру , и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом или тридцать шестом варианте осуществления.

[00079] В сороковом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^1 и R^2 одновременно представляют собой H; R^3 представляет собой

метил;  имеет структуру ; и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом или тридцать шестом варианте осуществления.

[00080] В сорок первом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям m равняется 0, и остальные переменные являются такими, как

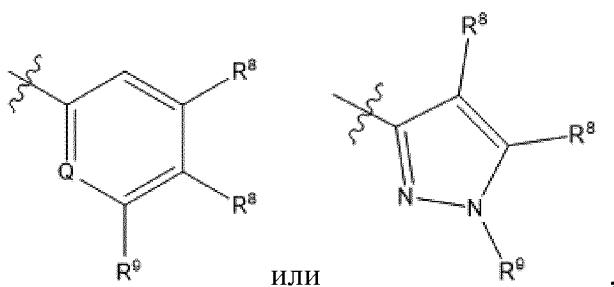
определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорокового. В еще одном варианте осуществления m равняется 1. В еще одном варианте осуществления m равняется 2. В еще одном варианте осуществления m равняется 3. В еще одном варианте осуществления r равняется 0. В еще одном варианте осуществления r равняется 1. В еще одном варианте осуществления r равняется 2. В еще одном варианте осуществления r равняется 3. Остальные переменные являются такими, как определено в любом из упомянутых выше вариантов осуществления.

[00081] В сорок втором варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо А представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, 5-7-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 9- и 10-членный бициклический неароматический гетероцикл, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок первого.

[00082] В сорок третьем варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо А представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок второго.

[00083] В сорок четвертом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо А представляет собой фенил, пиридин, бензотриазол, бензоимидазол, тиазол, пиррол, пиразол, индол, имидазол, изоксазол, изотиазол, пирролидин, пиперидин, пиперазин, пиримидин, триазол, 1Н-индазол, 2Н-индазол, 1,4-дiazепан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин или 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок третьего.

[00084] В сорок пятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям кольцо А представляет собой



где R^8 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{8a}$, $-C(O)_2R^{8a}$, $-C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})C(O)R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$, $-OR^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-OC(O)N(R^{8a})_2$, $-SR^{8a}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)N(R^{8a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{8a})_2$; или два R^8 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, или два R^{8a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^9 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)_2R^{9a}$, $-C(O)N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})C(O)R^{9a}$, $-N(R^{9a})C(O)_2R^{9a}$, $-N(R^{9a})C(O)N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})S(O)_2R^{9a}$, $-OR^{9a}$, $-OC(O)R^{9a}$, $-OC(O)N(R^{9a})_2$, $-SR^{9a}$, $-S(O)R^{9a}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)N(R^{9a})_2$ и $-P(O)(R^{9a})_2$;

R^{9a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, или два R^{9a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; и

Q представляет собой N, CH или CR^8 ;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$ и $-P(O)(R^7)_2$, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок четвертого.

[00085] В одном варианте осуществления два R^8 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое является ароматическим. В другом варианте осуществления два R^8 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое является неароматическим.

[00086] В сорок шестом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC),

(VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^9 представляет собой метил или галоген, и остальные переменные являются такими, как определено в сорок пятом варианте осуществления.

[00087] В сорок седьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^9 представляет собой хлор, и остальные переменные являются такими, как определено в сорок пятом варианте осуществления.

[00088] В сорок восьмом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически приемлемым солям R^4 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$, $-OR^{4a}$, $-OC(O)R^{4a}$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$ и $-S(O)_2R^{4a}$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла;

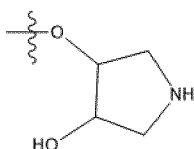
где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$ и $-S(O)_2R^7$, и

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла, при этом каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, $-CN$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-OC(O)N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_2R^{7a}$, и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок седьмого. В одном варианте осуществления R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоцикла и гетероцикла, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-OC(O)N(R^{7a})_2$, $-SR^{7a}$, $-S(O)R^{7a}$, $-S(O)_2R^{7a}$, $-S(O)N(R^{7a})_2$, $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ и $-P(O)R^{7a}$.

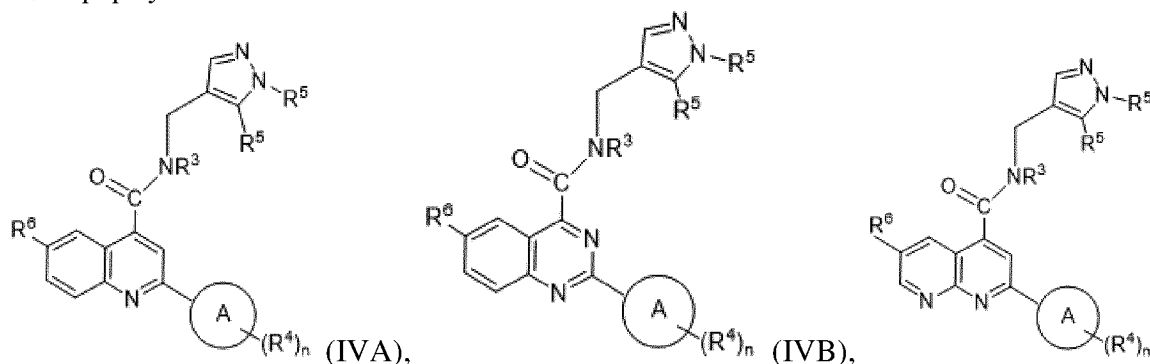
[00089] В сорок девятом варианте осуществления применительно к соединениям формулы (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC) или их фармацевтически

приемлемым солям R^4 в каждом случае независимо выбран из H, Cl, F, Br, -CN, NH_2 , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C_2H_4OCH_3$, $-C_2H_4NHCH_3$, $-C_3H_6OH$, $-CH_2-NH$ -тетрагидропирана, $-C_3H_6NHCH_3$, -циклопропила, пиразола, азетидина, пирролидина, морфолина, $-CH_2$ -пирролидина, $-C_3H_6$ -пирролидина, $-CH_2NH$ -тетрагидропирана, $-CH_2$ -пиперазина, $-CH_2$ -морфолина, $-CH_2$ -фенил- OCH_3 , $-CH_2CH_2CN$, $-OCH_3$, $-OC_2H_4OH$, $-OC_3H_6OH$, $-OC_3H_6$ -пиперидина, $-OC_2H_4$ -пирролидина, $-OC_3H_6$ -пирролидина, $-OC_3H_6$ -тетрагидропирана, $-OCH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, $-OC_2H_4OCH_3$, $-OC_2H_4NH_2$, $-OC_2H_4NHCH_3$, $-OC_3H_6NHCH_3$, $-OC_2H_4NHC(O)CH_3$, $-OC_2H_4N(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHC_3H_6$ -пирролидина, $-C(O)NHC_2H_4$ -пирролидина, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH$ -пиперидина, $-NHC_2H_4NHCH_3$, $-NHC_3H_6NHCH_3$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-NHC(O)OC_4H_9$, $-NH(CO)CH_2NHCH_3$, $-NHC_2H_4N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-C_2H_4NHCOOC_4H_9$, $-CH_2N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-C_2H_4N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-C_3H_6NHC(O)OC_4H_9$, $-C_3H_6N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-OC_2H_4C(O)NHCH_3$, $-OC_2H_4NHC(O)OC_4H_9$, $-OC_2H_4N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-OC_3H_6NHC(O)OC_4H_9$, $-OC_3H_6N(CH_3)C(O)OC_4H_9$, $-C(O)OC_4H_9$, $-C_3H_6$ -пирролидина, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2$ -пирролидина, $-NH$ -пиперидина, $-NH$ -(N-метил)пиперидина, $-NH$ -тетрагидропирана, $-OCH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, $-C(O)NH$ -тетрагидропиридина, $-C(O)NH$ -пиперидина, 1-(4-метоксибензил), $-C(O)NH$ - C_3H_6 -пирролидина, $-C(O)NH$ - C_2H_4 -пирролидина, $-O$ -Ph- $CH_2N(CH_3)_2$, пирролидина- $C(O)OC_4H_9$, $-NH$ - C_2H_4 -пирролидина, $-OCH_2CH(OH)CH_2$ -пирролидина, $-OCH_2CH_2$ -пирролидина, $-CO-NH-N$ -(1-метилпиперидин-4-ил), -

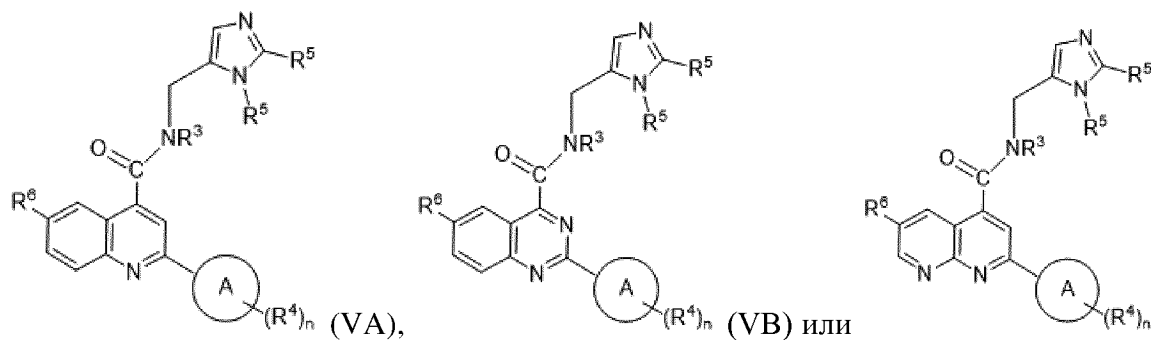


$OCH_2CH(OH)CH_2$ -пирролидина и , и остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до сорок восьмого.

[00090] В пятидесятом варианте осуществления соединение представлено следующей формулой:



(IVC),



(VC),

или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный галогеном, -ОН или C_{1-3} алкокси;

R^5 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещены одним - тремя атомами галогена;

R^6 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или 4-6-членный насыщенный гетероцикл, при этом C_{1-4} алкил и 4-6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^7$ и $-N(R^7)_2$;

R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

кольцо A представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

R^4 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$, $-OR^{4a}$, $-OC(O)R^{4a}$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$ и $-S(O)_2R^{4a}$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, $-CN$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$ и $-OR^7$, и

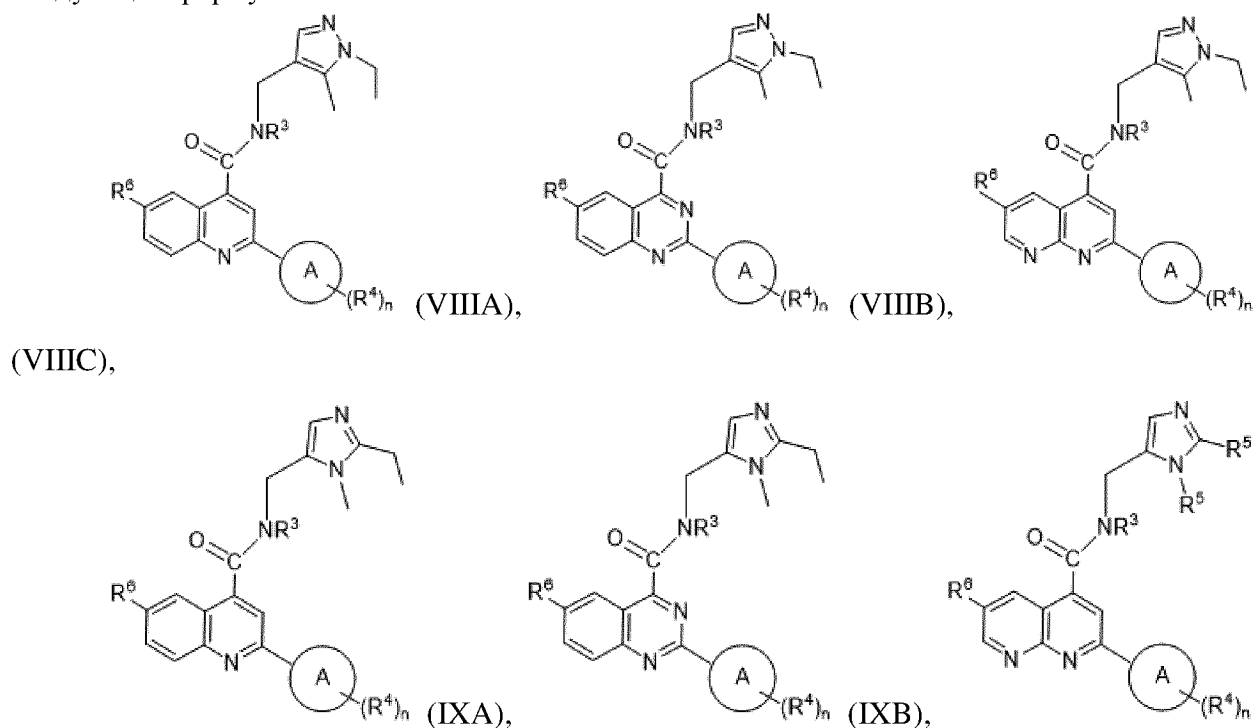
R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла, при этом каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$ и $-OR^{7a}$;

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2. В одном варианте осуществления R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоцикла и гетероцикла, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоцикл и

гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ и $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7a}$.

[00091] В пятьдесят первом варианте осуществления соединение представлено следующей формулой:



(IXC), или его фармацевтически приемлемой солью, и остальные переменные являются такими, как определено в пятидесятом варианте осуществления.

[00092] В пятьдесят втором варианте осуществления применительно к соединениям формулы (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIIIA), (VIIIB), (VIIC), (IXA), (IXB) или (IXC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой C_{1-3} алкил; R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и R^6 представляет собой галоген, и остальные значения являются такими, как определено в пятидесятом или пятьдесят первом варианте осуществления.

[00093] В пятьдесят третьем варианте осуществления применительно к соединениям формулы (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC), (VIIIA), (VIIIB), (VIIC), (IXA), (IXB) или (IXC) или их фармацевтически приемлемым солям R^3 представляет собой метил; R^5 в каждом случае независимо представляет собой метил, этил или изопропил; R^6 представляет собой хлор, и остальные значения являются такими, как определено в пятидесятом, пятьдесят первом или пятьдесят втором варианте осуществления.

[00094] В пятьдесят четвертом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IVB), (IVC), (VA), (VB), (VC),

(VIA), (VIB), (VIC), (VIIA), (VIIB) или (VIIC), (VIIIA), (VIIIB), (VIIC), (IXA), (IXB) и (IXC), и остальные значения являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления от первого до пятьдесят третьего.

[00095] В пятьдесят пятом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В пятьдесят шестом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, указанное в таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль. В пятьдесят седьмом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, указанное в таблице 3, или его фармацевтически приемлемую соль.

Способы лечения

[00096] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы и композиции, применимые в лечении рака, например, для лечения опухоли у субъекта.

[00097] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантную последовательность EP300, ассоциированную с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантную последовательность CREBBP, ассоциированную с потерей функции CREBBP. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантную последовательность CREBBP и мутантную последовательность EP300, ассоциированные с потерей функции CREBBP и с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантную последовательность CREBBP, ассоциированную с потерей функции CREBBP, и характеризуются проявлением экспрессии EP300 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантную последовательность EP300, ассоциированную с потерей функции EP300, и характеризуются проявлением экспрессии CREBBP дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рака или опухоли характеризуются экспрессией CREBBP дикого типа и экспрессией EP300 дикого типа.

[00098] Как будет известно обычным специалистам в данной области техники, белок (CREBBP), связывающий CREB (белок, связывающий cAMP-чувствительный элемент), и p300 (белок с молекулярной массой 300 кДа, ассоциированный с E1A аденовируса, также в данном документе именуемый EP300) представляют собой две родственные и эволюционно консервативные гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ). СВР/EP300 функционируют в качестве регуляторов транскрипции путем ацетилирования гистоновых хвостов и других ядерных белков. Также CREBBP и EP300 являются важными регуляторами транскрипции, опосредованной РНК-полимеразой II. Исследования указывают, что способность данных многодоменных белков ацетилировать гистоны и другие белки является важной для многих биологических процессов. Сообщалось, что CREBBP и EP300 взаимодействуют с более 400 различными клеточными белками, включая факторы, важные для развития и прогрессирования рака, такие как

индуцируемые гипоксией факторы-1 (HIF-1), бета-катенин, с-Мус, с-Myb, CREB, E1, E6, p53, AR и эстрогеновый рецептор (ER). См., *например*, Kalkhoven et al., *Biochemical Pharmacology*, 2004, 68, 1145-1155; и Farria et al., *Oncogene*, 2015, 34, 4901-4913. Генетические изменения в генах, кодирующих CREBBP и EP300, и их функциональная инактивация были связаны с заболеванием у людей. Кроме того, несмотря на их высокую степень гомологии, CREBBP и EP300 не являются совершенно излишними, но также имеют уникальные роли в функционировании клетки. CREBBP и EP300 были вовлечены в процесс репликации и репарации ДНК. CREBBP и EP300 также были вовлечены в регуляцию прохождения клеточного цикла; убиквитинирования и разрушения фактора транскрипции p53, и регуляцию ядерного импорта. Вследствие данных многочисленных ролей мутации в гене или изменения в уровне, активности или локализации экспрессии CREBBP или EP300 могут приводить к болезненному состоянию. См., *например*, Vo et. al. *J. Biol. Chem.* 2001, 276(17), 13505-13508; и Chan et. al. *Journal of Cell Science*, 2001, 114, 2363-2373, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки. Заболевания, которые могут являться результатом модуляции CREBBP или EP300, могут включать без ограничения нарушения развития, *например*, синдром Рубинштейна-Тэйби (RTS); прогрессирующие нейродегенеративные заболевания, *например*, болезнь Хантингтона (HD), болезнь Кеннеди (спинально-бульбарная мышечная атрофия; SBMA); дентаторubro-паллидолюйосова атрофия (DRPLA), болезнь Альцгеймера (AD) и формы спиноцеребеллярной атаксии 6 типа (SCA), и виды рака. См., *например*, Iyer et al., *Oncogene* 2004, 23, 4225-4231; и Valor et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2013, 19(28), 5051-5064, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки. Сообщалось, что высокий уровень экспрессии EP300/CREBBP ассоциирован с различными видами рака. См. WO 2018/022637, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[00099] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут применяться в лечении рака или опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, характеризующиеся потерей функции EP300, являются чувствительными к соединениям по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, характеризующиеся потерей функции CREBBP, являются чувствительными к соединениям по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, характеризующиеся потерей функции CREBBP и EP300, являются чувствительными к соединениям по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль являются чувствительными к лечению ингибитором CREBBP, и рост, пролиферацию и/или выживаемость таких мутантных раковых клеток можно эффективно подавлять или устранять путем приведения таких клеток в контакт с ингибитором CREBBP *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль являются чувствительными к лечению ингибитором EP300, и рост, пролиферацию и/или выживаемость таких мутантных раковых клеток можно эффективно подавлять или устранять путем приведения

таких клеток в контакт с ингибитором EP300 *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль являются чувствительными к лечению двойным ингибитором CREBBP и EP300, и рост, пролиферацию и/или выживаемость таких мутантных раковых клеток можно эффективно подавлять или устранять путем приведения таких клеток в контакт с ингибитором CREBBP и EP300 *in vitro* или *in vivo*.

[000100] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, представляет собой ингибитор CREBBP. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, представляет собой ингибитор EP300. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, представляет собой ингибитор CREBBP и EP300 ("двойной ингибитор CREBBP и EP300"). Обычные специалисты в данной области техники смогут определить, является ли соединение ингибитором CREBBP, ингибитором EP300 или двойным ингибитором CREBBP и EP300, например, с использованием способов, описанных в примерах 3-6.

[000101] В некоторых вариантах осуществления введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора CREBBP), снижает активность продукта гена CREBBP. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, включающие введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора CREBBP), субъекту, страдающему от рака, который, как определено, несет по меньшей мере одну мутацию в EP300.

[000102] В некоторых вариантах осуществления введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора EP300), снижает активность продукта гена EP300. В некоторых вариантах осуществления введения соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора EP300), снижает активность продукта гена EP300. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, включающие введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора EP300), субъекту, страдающему от рака, который, как определено, несет по меньшей мере одну мутацию в CREBBP.

[000103] В некоторых вариантах осуществления, введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора CREBBP и EP300), снижает активность продуктов генов CREBBP и EP300. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, включающие введение соединения, описанного в данном документе (например, ингибитора CREBBP и EP300), субъекту, страдающему от рака, который, как определено, несет по меньшей мере одну мутацию в CREBBP и/или EP300.

[000104] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией с потерей функции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией EP300, которая приводит к образованию усеченного белка EP300, содержащего домен EP300 НАТ. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией

EP300, которая приводит к образованию усеченного белка EP300 с отсутствующим доменом EP300 NAT. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией EP300, которая приводит к образованию полноразмерного белка EP300 с дефектным доменом EP300 NAT. Во всех таких случаях мутации могут также обуславливать значительное снижение экспрессии белка или полную потерю белка EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются потерей экспрессии EP300 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантный аллель EP300, например, аллель, несущий мутацию с потерей функции EP300, и характеризуются потерей экспрессии белка EP300 дикого типа. В некоторых таких вариантах осуществления рак или опухоль несут аллель EP300 дикого типа, но не экспрессируют EP300 дикого типа, кодируемый аллелем дикого типа. В некоторых вариантах осуществления аллель EP300 дикого типа подвергнут сайленсингу, например, посредством эпигенетических механизмов. В некоторых вариантах осуществления экспрессия EP300, кодируемого аллелем дикого типа, снижена или устранена за счет репрессии транскрипции или за счет посттранскрипционных или посттрансляционных механизмов. В некоторых вариантах осуществления каждый аллель EP300 при раке или опухоли подвержен воздействию по меньшей мере одной мутации с потерей функции EP300.

[000105] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией с потерей функции CREBBP. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией с потерей функции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией CREBBP, которая приводит к образованию усеченного белка CREBBP, содержащего домен CREBBP NAT. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией CREBBP, которая приводит к образованию усеченного белка CREBBP с отсутствующим доменом CREBBP NAT. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются мутацией CREBBP, которая приводит к образованию полноразмерного белка CREBBP с дефектным доменом CREBBP NAT. Во всех таких случаях мутации могут также обуславливать значительное снижение экспрессии белка или полную потерю белка CREBBP. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются потерей экспрессии CREBBP дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль предусматривают мутантный аллель CREBBP, например, аллель, несущий мутацию с потерей функции CREBBP, и характеризуются потерей экспрессии белка CREBBP дикого типа. В некоторых таких вариантах осуществления рак или опухоль несут аллель CREBBP дикого типа, но не экспрессируют CREBBP дикого типа, кодируемый аллелем дикого типа. В некоторых вариантах осуществления аллель CREBBP дикого типа подвергнут сайленсингу, например, посредством эпигенетических механизмов. В некоторых вариантах осуществления экспрессия CREBBP, кодируемого аллелем дикого типа, снижена или устранена за счет репрессии транскрипции или за счет

посттранскрипционных или посттрансляционных механизмов. В некоторых вариантах осуществления каждый аллель CREBBP при раке или опухоли подвержен воздействию по меньшей мере одной мутации с потерей функции CREBBP.

[000106] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, несущие мутацию с потерей функции в гене EP300, являются чувствительными к лечению ингибиторами CREBBP. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, в отношении которых осуществляется лечение с помощью композиций или в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, представляют собой мутантные по EP300 рак или опухоль. В других вариантах осуществления рак или опухоль не несут мутации с потерей функции EP300. В некоторых таких вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются потерей функции EP300, которая опосредована эпигенетическими механизмами, например, с помощью сайленсинга EP300 или с помощью посттранскрипционного и/или посттрансляционного сайленсинга.

[000107] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, несущие мутацию с потерей функции в гене CREBBP, являются чувствительными к лечению ингибиторами EP300. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, в отношении которых осуществляется лечение с помощью композиций или в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, представляют собой мутантные по CREBBP рак или опухоль. В других вариантах осуществления рак или опухоль не несут мутации с потерей функции CREBBP. В некоторых таких вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются потерей функции CREBBP, которая опосредована эпигенетическими механизмами, например, с помощью сайленсинга CREBBP или с помощью посттранскрипционного и/или посттрансляционного сайленсинга.

[000108] В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает средства терапии в отношении опухолей с мутациями в EP300, CREBBP или EP300 и CREBBP. В некоторых вариантах осуществления способы и композиции по настоящему изобретению не применяются в лечении опухолей, несущих одну или несколько конкретных мутаций CREBBP, или мутаций EP300, или мутаций CREBBP и EP300. В некоторых вариантах осуществления способы и композиции по настоящему изобретению не применяются в лечении гематопозитических опухолей, дефицитных по CREBBP, по EP300 или по EP300 и CREBBP. В некоторых вариантах осуществления способы и композиции по настоящему изобретению применяются в лечении гематопозитических опухолей, дефицитных по CREBBP, по EP300 или по EP300 и CREBBP.

[000109] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются проявлением мутации с потерей функции EP300, например, опосредованной мутацией с потерей функции EP300, описанной в данном документе, и могут быть чувствительными к лечению ингибиторами CREBBP (или антагонистом) по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и

композиций, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются проявлением мутации с потерей функции EP300, например, опосредованной мутацией с потерей функции EP300, описанной в данном документе, и могут быть чувствительными к лечению ингибитором (или антагонистом) CREBBP и EP300 по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе.

[000110] В других вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются проявлением мутации с потерей функции CREBBP, например, опосредованной мутацией с потерей функции CREBBP, и могут быть чувствительными к лечению ингибиторами (или антагонистом) EP300 по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе. Например, см. Cancer Discover, апрель 2016, страницы 431-445, включенный в данный документ посредством ссылки, в котором описаны мутации с потерей функции в гене CREBBP и применение ингибитора EP300 для подавления раковых клеток CREBBP. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются проявлением мутации с потерей функции CREBBP, например, опосредованной мутацией с потерей функции CREBBP, и могут быть чувствительными к лечению ингибитором (или антагонистом) CREBBP и EP300 по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе.

[000111] В других вариантах осуществления рак или опухоль характеризуется мутацией с потерей функции CREBBP и мутацией с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются проявлениями мутации с потерей функции CREBBP и мутации с потерей функции EP300, например, опосредованных мутацией с потерей функции CREBBP и мутацией с потерей функции EP300, и могут быть чувствительными к лечению ингибитором (или антагонистом) CREBBP, ингибитором (или антагонистом) EP300, или ингибитором (или антагонистом) CREBBP и EP300 по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе.

[000112] В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются CREBBP и/или EP300 дикого типа, и могут быть чувствительными к лечению ингибитором (или антагонистом) CREBBP, ингибитором (или антагонистом) EP300, или двойным ингибитором (или антагонистом) CREBBP и EP300 по настоящему изобретению, и, таким образом, рак или опухоль могут подвергаться лечению с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе.

[000113] Неограничивающие примеры видов рака включают, например, аденокарциному, астроцитому, базальноклеточную карциному, карциноидную опухоль, онкологическое заболевание сердца, холангиокарциному,

хордому, хронические миелопролиферативные неоплазии, краниофарингиому, протоковую карциному *in situ*, эпендимому, интраокулярную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, миелогенный лейкоз и миелоидный лейкоз), лимфому (например, лимфому Беркитта (неходжкинскую лимфому), кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, СПИД-ассоциированную лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому), меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, миелому (например, множественную миелому), миелодиспластический синдром, папилломатоз, параганглиому, феохромоцитому, плеврорлегочную бластому, ретинобластому, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому матки, сосудистую саркому), опухоль Вильмса и/или рак коры надпочечников, ануса, аппендикса, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, бронха, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, фаллопиевой трубы, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, половой клетки, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например, опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), рта, носовой полости, полости рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, пениса, глотки, брюшины, гипофиза, предстательной железы, прямой кишки, слюнной железы, мочеочника, мочеиспускательного канала, матки, влагалища или вульвы.

[000114] Другие неограничивающие примеры рака включают карциному эндометрия, уротелиальную карциному мочевого пузыря, плоскоклеточную карциному шейки матки, эндоцервикальную аденокарциному, аденокарциному толстой кишки, плоскоклеточную карциному головы и шеи, аденокарциному желудка, меланому кожи, карциному пищевода, лимфоидную неоплазию, диффузную В-крупноклеточную лимфому, аденокарциному прямой кишки, плоскоклеточную карциному легкого, папиллярную почечно-клеточную карциному почки, холангиокарциному, мультиформную глиобластому, гепатоклеточную карциному печени, серозную цистаденокарциному яичника, саркому, тимому, инвазивную карциному молочной железы, аденокарциному легкого, аденокарциному поджелудочной железы, светлоклеточную карциному почки, карциносаркому матки, острый миелоидный лейкоз, увеальную меланому, мезотелиому, аденокарциному предстательной железы, адренокортикальную карциному, герминогенные опухоли яичка или глиому головного мозга низкой степени злокачественности.

[000115] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы и композиции для лечения опухоли у субъекта. В некоторых

вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль жидких тканей или рассеянную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, несет мутацию с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, несет мутацию с потерей функции CREBBP. В некоторых вариантах осуществления опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, несет мутацию с потерей функции CREBBP и мутацию с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, несет мутацию с потерей функции EP300, и при этом опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, не несет мутацию с потерей функции CREBBP. В некоторых вариантах осуществления опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, несет мутацию с потерей функции CREBBP, и при этом опухоль или клетка, содержащаяся в опухоли, не несет мутацию с потерей функции EP300. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль характеризуются CREBBP и/или EP300 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с гематологическим злокачественным новообразованием, включая без ограничения острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, СПИД-ассоциированную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, множественную миелому или миелопролиферативные неоплазии.

[000116] В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с гематологическим злокачественным новообразованием, включая без ограничения виды В-клеточной лимфомы. Неограничивающие примеры В-клеточной лимфомы включают лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и лимфому из клеток мантийной зоны.

[000117] В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с гематологическим злокачественным новообразованием, включая без ограничения виды Т-клеточных лимфом. Неограничивающие примеры Т-клеточной лимфомы включают кожную Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз, болезнь Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому, и лимфобластную лимфому из Т-клеток-предшественников, и ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

[000118] В некоторых вариантах осуществления опухоль предусматривает солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли включают без ограничения опухоли мочевого пузыря, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, эндометрия, головы и шеи, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, кожи, желудка, матки или верхних дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления опухоль, в отношении которой можно осуществлять лечение с применением композиций и способов по настоящему изобретению, представляет собой опухоль молочной железы. В некоторых

вариантах осуществления опухоли, в отношении которой можно осуществлять лечение с применением композиций и способов по настоящему изобретению, не представляет собой опухоль легкого.

[000119] В некоторых вариантах осуществления опухоль или рак, подходящие для лечения с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе, включают, например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), рак коры надпочечников, аденокортикальную карциному, СПИД-ассоциированный рак (например, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипическую рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному, кардиальную опухоль (сердца), опухоль центральной нервной системы, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хроническую миелопролиферативную неоплазию, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональную опухоль, рак эндометрия, саркому эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, рак желчного пузыря, гастральный рак (желудка), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, опухоль из островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, опухоль почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, ларингеальный рак, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, лимфому, рак молочной железы у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, плазмоклеточную неоплазию, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопролиферативную неоплазию, рак носовой полости, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак полости рта, орофарингеальный рак, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы (опухоль из островковых клеток поджелудочной железы), параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плеврорегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), первичный рак брюшины, рак предстательной железы, ректальный рак, почечно-клеточный рак (почки), ретинобластому, ретинобластому, рабдомиосаркому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому,

синдром Сезари, рак кожи, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка (гастральный), Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак яичка, рак горла, тимусную карциному, тимому, рак щитовидной железы, рак мочеиспускательного канала, саркому матки, саркому матки, рак влагалища, сосудистую опухоль, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

[000120] Неограничивающие примеры лейкоза включают острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), волосатоклеточный лейкоз (HCL), острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз и тучноклеточный лейкоз.

[000121] Неограничивающие примеры лимфом включают мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому Ходжкина (HL), В-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), MALT-лимфому, лимфобластную лимфому из Т-клеток-предшественников, Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых и ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

[000122] Неограничивающие примеры В-клеточной лимфомы включают лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и лимфому из клеток мантийной зоны.

[000123] Неограничивающие примеры Т-клеточной лимфомы включают кожную Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз, болезнь Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому, и лимфобластную лимфому из Т-клеток-предшественников, и ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

Фармацевтические композиции

[000124] Соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть введены субъекту, например, пациенту-человеку, отдельно или в фармацевтической композиции, например, в которой соединение, предусмотренное в данном документе, смешано с подходящим носителем или вспомогательным веществом. Фармацевтическая композиция обычно содержит дозу, достаточную для обеспечения лечения или облегчения заболевания или состояния у субъекта-реципиента, например, для обеспечения лечения или облегчения рака, описанного в данном документе, или может вводиться в этой дозе. Соответственно, фармацевтическая композиция составлена подходящим для введения субъекту образом, например, в том смысле, что она не содержит патогенов и составлена в соответствии с применимыми регулятивными нормами для введения субъекту, например,

для введения субъекту-человеку. В качестве примера, состав для инъекции обычно является стерильным и по существу апирогенным.

[000125] Подходящее соединение, предусмотренное в данном документе, может также быть введено субъекту в виде смеси с другими средствами, например, в составленной подходящим образом фармацевтической композиции. Например, один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективную дозу соединения, предусмотренного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, энантиомера или стереоизомера; и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[000126] Методики составления и введения соединений, предусмотренных в данном документе, можно найти в литературных источниках, хорошо известных обычному специалисту в данной области техники, таких как Remington: "The Science и Practice of Pharmacy", 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[000127] Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, обычно составлены для подходящего пути введения. Подходящие пути введения могут включать, например, энтеральное введение, например, пероральное, ректальное или кишечное введение; парентеральное введение, например, внутривенную, внутримышечную, интраперитонеальную, подкожную или интрамедуллярную инъекцию, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые или внутриглазные инъекции; местную доставку, в том числе с помощью глазных капель и трансдермально; и интраназальный и другие способы доставки через слизистые оболочки, или любой подходящий путь, предусмотренный в данном документе, или иным образом очевидный для обычных специалистов в данной области техники.

[000128] Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут быть изготовлены, например, путем смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации, или с помощью любых других подходящих способов, известных обычным специалистам в данной области техники.

[000129] Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением можно составлять с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и добавки, которые облегчают переработку соединений, предусмотренных в данном документе, в препараты, которые можно применять в фармацевтике. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[000130] В случае инъекции соединения по настоящему изобретению можно составлять в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферных растворах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буферный раствор. В случае введения через слизистые оболочки в составе применяют вещества, способствующие проникновению, соответствующие барьеру,

который следует преодолеть. Такие вещества, способствующие проникновению, в целом известны из уровня техники.

[000131] В случае перорального введения соединения, предусмотренные в данном документе, можно легко составлять путем объединения соединения, предусмотренного в данном документе, с фармацевтически приемлемыми носителями, известными из уровня техники. Такие носители делают возможным составление соединения(соединений), предусмотренных в данном документе, в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения можно получать путем объединения соединения(соединений), предусмотренных в данном документе, с твердым вспомогательным веществом, необязательного измельчения полученной смеси и переработки смеси гранул после добавления, при необходимости, подходящих добавок с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагантовую камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (PVP). При необходимости можно добавлять разрыхлители, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, как, например, альгинат натрия.

[000132] Предусмотрены ядра драже с подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия для драже можно добавлять красящие вещества или пигменты для определения или получения характеристик различных комбинаций доз антагониста(антагонистов) CREBBP.

[000133] Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активный ингредиент(ингредиенты), например, одно или несколько подходящих соединений, предусмотренных в данном документе, в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими средствами, такими как разновидности крахмала, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах соединение, предусмотренное в данном документе, может быть растворено или суспендировано в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В дополнение к этому, могут быть добавлены стабилизаторы.

[000134] В случае буккального введения композиции могут принимать форму таблеток или пастилок для рассасывания, составленных традиционным способом.

[000135] В случае введения с помощью ингаляции соединение, предусмотренное в данном документе, для применения в соответствии с настоящим изобретением удобно доставлять в форме аэрозольного спрея, подаваемого из находящихся под давлением упаковок, или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единицу дозы можно определять с помощью установки клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе можно составлять с содержанием порошкообразной смеси соединения, предусмотренного в данном документе, и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

[000136] Подходящие соединения, предусмотренные в данном документе, можно составлять для парентерального введения с помощью инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, и в некоторых вариантах осуществления могут содержать добавленный консервант. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

[000137] Фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы соединения, предусмотренного в данном документе, в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединения, предусмотренного в данном документе, можно получать в виде соответствующих инъекционных суспензий, например, соединения, предусмотренного в данном документе, например, в виде водных или масляных инъекционных суспензий. Подходящие лиофильные растворители или среды-носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединения, предусмотренного в данном документе, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

[000138] В качестве альтернативы активный ингредиент(ингредиенты), например соединение, предусмотренное в данном документе, может быть в форме порошка, предназначенного для восстановления перед применением с помощью подходящей среды-носителя, например, стерильной апиrogenной воды.

[000139] Соединение, предусмотренное в данном документе, также можно составлять в виде композиций для ректального введения, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

[000140] В дополнение к составам, описанным ранее, соединение, предусмотренное в данном документе, также можно составлять в виде депо-препарата. Такие долгодействующие составы можно вводить с помощью имплантации (например, подкожно или внутримышечно, или с помощью внутримышечной инъекции). Таким образом, например, соединение, предусмотренное в данном документе, можно составлять с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных (например, в виде умеренно растворимой соли).

[000141] В качестве альтернативы можно использовать другие системы доставки для соединений, предусмотренных в данном документе, например, в вариантах осуществления, где соединение является гидрофобным. Липосомы и эмульсии представляют собой примеры средств доставки или носителей для гидрофобных лекарственных средств. Также можно использовать определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Кроме того, соединение, предусмотренное в данном документе, можно доставлять с применением системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих данное соединение. Были разработаны различные вещества, обеспечивающие замедленное высвобождение, и они хорошо известны специалистам в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением в зависимости от их химической природы могут высвобождать соединение, предусмотренное в данном документе, в течение нескольких часов, нескольких дней, нескольких недель или нескольких месяцев, например, вплоть до более 100 дней.

[000142] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые носители или носители с гелевой фазой или вспомогательные вещества. Примеры таких носителей или вспомогательных веществ включают без ограничения карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, разновидности крахмала, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[000143] Дополнительные подходящие фармацевтические композиции и способы и стратегии составления подходящего соединения, предусмотренного в данном документе, будут очевидны для специалиста в данной области техники с учетом настоящего изобретения. Настоящее изобретение не ограничено в данном отношении.

Введение

[000144] В некоторых вариантах осуществления соединение, предусмотренное в данном документе, составляют, дозируют и/или вводят в терапевтически эффективном количестве с применением фармацевтических композиций и схем введения доз, которые согласуются с надлежащей медицинской практикой и являются подходящими для соответствующего средства(средств) и субъекта(субъектов). В принципе терапевтические композиции можно вводить с помощью любого соответствующего способа, известного из уровня техники, включая без ограничения пероральный, мукозальный, с помощью ингаляции, местный, буккальный, назальный, ректальный или парентеральный (например,

внутривенный, инфузионный, внутриопухолевый, внутриузловой, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный, внутрикожный, трансдермальный или другие виды введения, подразумевающие физическое проникновение через ткань субъекта и введение терапевтической композиции через разрыв в ткани).

[000145] В некоторых вариантах осуществления схема введения доз для конкретного активного средства может включать прерывистое или непрерывное (например, с помощью перфузии или другой системы с медленным высвобождением) введение, например, с достижением конкретного необходимого фармакокинетического профиля или другого паттерна экспозиции в одной или нескольких представляющих интерес тканях или жидкостях субъекта, получающего терапию.

[000146] Факторы, подлежащие рассмотрению при оптимизации путей и/или графика введения доз для заданной схемы лечения могут включать, например, конкретное показание, подлежащее лечению, клиническое состояние субъекта (например, возраст, общее состояние здоровья, получение предшествующей терапии и/или ответ на нее), участок для доставки средства, природа средства (например, антитело или другое соединение на основе полипептида), способ и/или путь введения средства, присутствие или отсутствие комбинированной терапии и другие факторы, известные практикующим врачам. Например, при лечении рака соответствующие признаки показания, подлежащего лечению, могут включать, например, одно или несколько из типа, стадии, локализации рака.

[000147] В некоторых вариантах осуществления один или несколько признаков конкретной фармацевтической композиции и/или используемой схемы введения доз можно модифицировать с учетом времени (например, с увеличением или уменьшением количества активного средства в любой отдельной дозе, увеличением или уменьшением временных интервалов между дозами), например, с целью оптимизации необходимого терапевтического эффекта или ответа (например, подавления гена или продукта гена CREBBP).

[000148] В целом, тип, количество и частота введения доз активных средств согласно настоящему изобретению регулируются требованиями к безопасности и эффективности, которые применяют, если одно или несколько соответствующих средств вводят млекопитающему, предпочтительно человеку. В целом, такие признаки введения доз выбирают с получением конкретного и обычно подлежащего выявлению терапевтического ответа по сравнению с таковым, который наблюдается при отсутствии терапии.

[000149] В контексте настоящего изобретения иллюстративный необходимый терапевтический ответ может включать без ограничения подавление и/или уменьшение роста опухоли, размера опухоли, метастазирования, одного или нескольких симптомов и побочных эффектов, которые ассоциированы с опухолью, а также усиление апоптоза раковых клеток, терапевтически значимое уменьшение или увеличение содержания одного или нескольких клеточных маркеров или циркулирующих маркеров. Такие

критерии можно легко оценить с помощью любого из ряда иммунологических, цитологических и других способов, которые раскрыты в литературе.

[000150] В некоторых вариантах осуществления эффективная доза (и/или единичная доза) активного средства может составлять по меньшей мере приблизительно 0,01 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 0,05 мкг/кг веса тела; по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 1 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 2,5 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 5 мкг/кг веса тела и не более приблизительно 100 мкг/кг веса тела. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления такие рекомендации могут быть скорректированы с учетом молекулярной массы активного средства. Дозировку также можно варьировать в зависимости от пути введения, цикла лечения или впоследствии от протокола повышения дозы, который можно применять для определения максимальной переносимой дозы и дозопонижающей токсичности (при наличии таковой) в связи с введением соединения, предусмотренного в данном документе.

[000151] В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" представляет собой количество соединения, предусмотренного в данном документе, или комбинации двух или более соединений, предусмотренных в данном документе, которое обеспечивает полное или частичное подавление прогрессирования состояния или смягчение, по меньшей мере частичное, одного или нескольких симптомов состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое является профилактически эффективным. В некоторых вариантах осуществления количество, которое является профилактически эффективным, может зависеть от метрических характеристик и/или пола пациента, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния и/или искомого результата. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество относится к такому количеству соединения, предусмотренного в данном документе, которое приводит к уменьшению интенсивности по меньшей мере одного симптома у пациента. В некоторых вариантах осуществления для данного пациента терапевтически эффективное количество можно определить с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

[000152] В некоторых вариантах осуществления токсичность и/или терапевтическую эффективность соединения, предусмотренного в данном документе, можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или у экспериментальных животных, например, для определения максимальной переносимой дозы (MTD) и ED50 (эффективная доза для обеспечения 50% максимального ответа). Обычно соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс; в некоторых вариантах осуществления данное соотношение можно выразить как соотношение MTD и ED50. Данные,

полученные в анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно применять при составлении диапазона доз для применения у людей.

[000153] В некоторых вариантах осуществления дозировку можно регулировать путем отслеживания эффекта соединения, предусмотренного в данном документе, в отношении одного или нескольких фармакодинамических маркеров ингибирования действия фермента (например, ацетилирования гистонов или экспрессии гена-мишени) в пораженной заболеванием или суррогатной ткани. Например, можно применять эксперименты с использованием клеточных культур или животных для определения взаимосвязи между дозами, требуемыми для изменений фармакодинамических маркеров, и дозы, требуемые для терапевтической эффективности, можно определять в экспериментах с использованием клеточных культур или животных или на ранних этапах клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления дозировка соединения, предусмотренного в данном документе, предпочтительно находится в диапазоне концентраций циркулирующего средства, которые предусматривают ED₅₀ с небольшой токсичностью или ее отсутствием. В некоторых вариантах осуществления дозировка может варьироваться в пределах такого диапазона, например, в зависимости от используемой лекарственной формы и/или применяемого пути введения. Точный состав, путь введения и дозировка могут быть выбраны отдельным врачом, принимая во внимание состояние пациента. При лечении критических или тяжелых состояний может требоваться введение дозировки, приближающейся к MTD, для получения быстрого ответа.

[000154] В некоторых вариантах осуществления величину дозы и/или интервал между введениями можно регулировать индивидуально, например, для получения уровней активного фрагмента в плазме крови, которые являются достаточными для поддержания, например, необходимого эффекта или минимальной эффективной концентрации (MEC) в течение периода времени, требуемого для достижения терапевтической эффективности. В некоторых вариантах осуществления MEC для конкретного соединения, предусмотренного в данном документе, можно оценить, например, исходя из данных *in vitro* и/или экспериментов с использованием животных. Дозировки, необходимые для достижения MEC, будут зависеть от отдельных характеристик и пути введения. В некоторых вариантах осуществления для определения концентраций в плазме крови можно применять анализы посредством жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) или биологические анализы.

[000155] В некоторых вариантах осуществления интервалы между введениями можно определять с применением значения MEC. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренного в данном документе, следует вводить с использованием схемы, которая обеспечивает поддержание уровней в плазме крови выше MEC в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90% и наиболее предпочтительно 50-90%, до достижения необходимого уменьшения интенсивности симптома. В других вариантах осуществления различные уровни MEC в плазме крови будут поддерживаться в

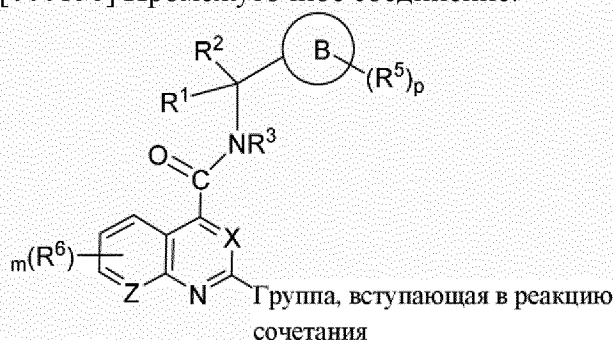
течение различных периодов времени. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме крови.

[000156] Специалист в данной области техники может осуществлять выбор из ряда схем введения и будет понимать, что эффективное количество конкретного соединения, предусмотренного в данном документе, может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, веса субъекта, тяжести болезни, способа введения и/или решения лечащего врача.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[000157] Соединения, описанные в данном документе, могут быть синтезированы с применением способов, известных обычным специалистам в данной области техники. Например, на схеме 1 и схеме 2 представлены неограничивающие примеры методик синтеза. В некоторых вариантах осуществления способы синтеза предусматривают получение промежуточного соединения, имеющего структуру, приведенную ниже, с использованием способов осуществления реакций сочетания, известных обычным специалистам в данной области техники.

[000158] Промежуточное соединение:



[000159] В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение имеет структуру



Неограничивающим примером группы, вступающей в реакцию сочетания, является Cl.

[000160] Синтез соединений, описанных в данном документе, можно проводить в любом подходящем растворителе, включая без ограничения негалогенированные углеводородные растворители {например, пентан, гексан, гептан, циклогексан), галогенированные углеводородные растворители {например, дихлорметан, хлороформ, фторбензол, трифторметилбензол), ароматические углеводородные растворители

{например, толуол, бензол, ксилол), сложноэфирные растворители {например, этилацетат), эфирные растворители {например, тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, диметоксизтан) и спиртовые растворители {например, этанол, метанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол). В определенных вариантах осуществления применяют протонный растворитель. В других вариантах осуществления применяют апротонный растворитель. Неограничивающие примеры применимых растворителей включают ацетон, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, крезол, гликоль, петролейный эфир, тетрахлорметан, гексаметилфосфортриамид, триэтиламин, пиколин и пиридин.

[000161] Синтез соединений можно проводить при любой подходящей температуре. В некоторых случаях синтез проводят при приблизительно комнатной температуре {например, при приблизительно 20°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, при приблизительно 25°C или т. п.). В некоторых случаях, однако, синтез согласно способу проводят при температуре ниже или выше комнатной температуры, например, при приблизительно -78°C, при приблизительно -70°C, приблизительно -50°C, приблизительно -30°C, приблизительно -10°C, приблизительно 0°C, приблизительно 10°C, приблизительно 30°C, приблизительно 40°C, приблизительно 50°C, приблизительно 60°C, приблизительно 70°C, приблизительно 80°C, приблизительно 90°C, приблизительно 100°C, приблизительно 120°C, приблизительно 140°C или т. п. В некоторых вариантах осуществления синтез проводят при температурах выше комнатной температуры, например, от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C, или от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C, или от приблизительно 40°C до приблизительно 120°C, или от приблизительно 80°C до приблизительно 120°C. Температуру можно поддерживать путем нагревания раствора с обратным холодильником. В некоторых случаях синтез проводят при температурах от приблизительно -78°C до приблизительно 25°C или от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C.

Схема 1.

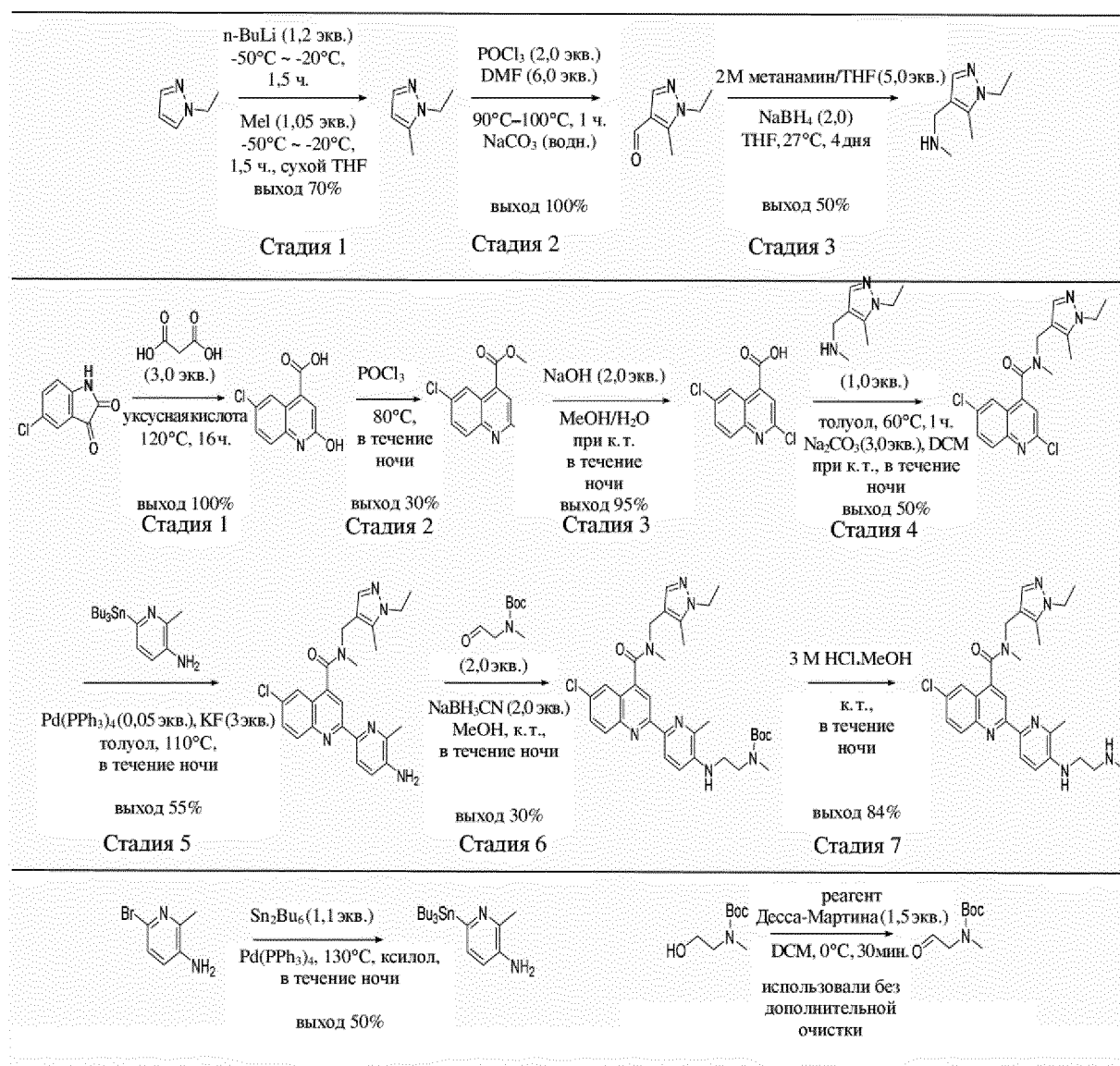
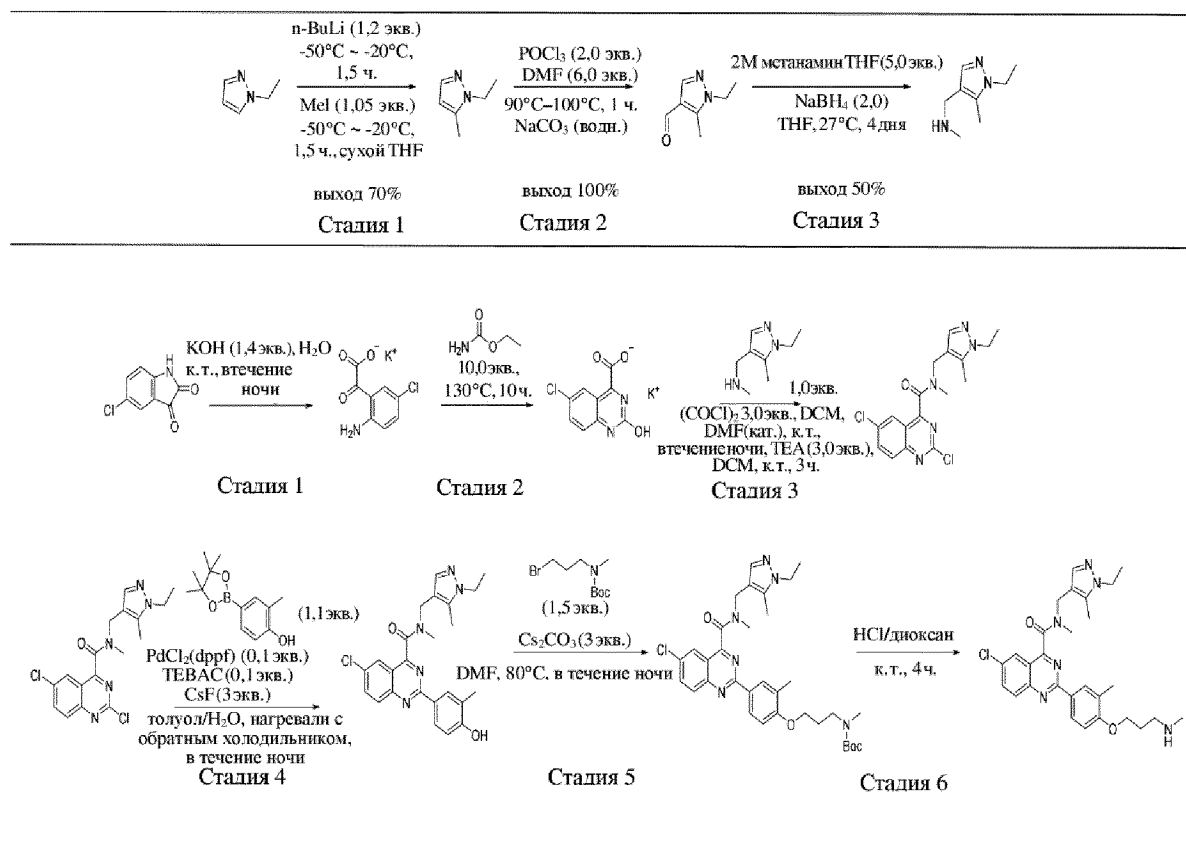


Схема 2.



[000162] Синтез соединений можно проводить при любом подходящем значении pH, например, равном или меньшем приблизительно 13, равном или меньшем приблизительно 12, равном или меньшем приблизительно 11, равном или меньшем приблизительно 10, равном или меньшем приблизительно 9, равном или меньшем приблизительно 8, равном или меньшем приблизительно 7 или равном или меньшем приблизительно 6. В некоторых случаях pH может превышать или равняться 1, превышать или равняться 2, превышать или равняться 3, превышать или равняться 4, превышать или равняться 5, превышать или равняться 6, превышать или равняться 7 или превышать или равняться 8. В некоторых случаях pH может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 12, или от приблизительно 3 до приблизительно 11, или от приблизительно 4 до приблизительно 10, или от приблизительно 5 до приблизительно 9, или от приблизительно 6 до приблизительно 8, или приблизительно 7.

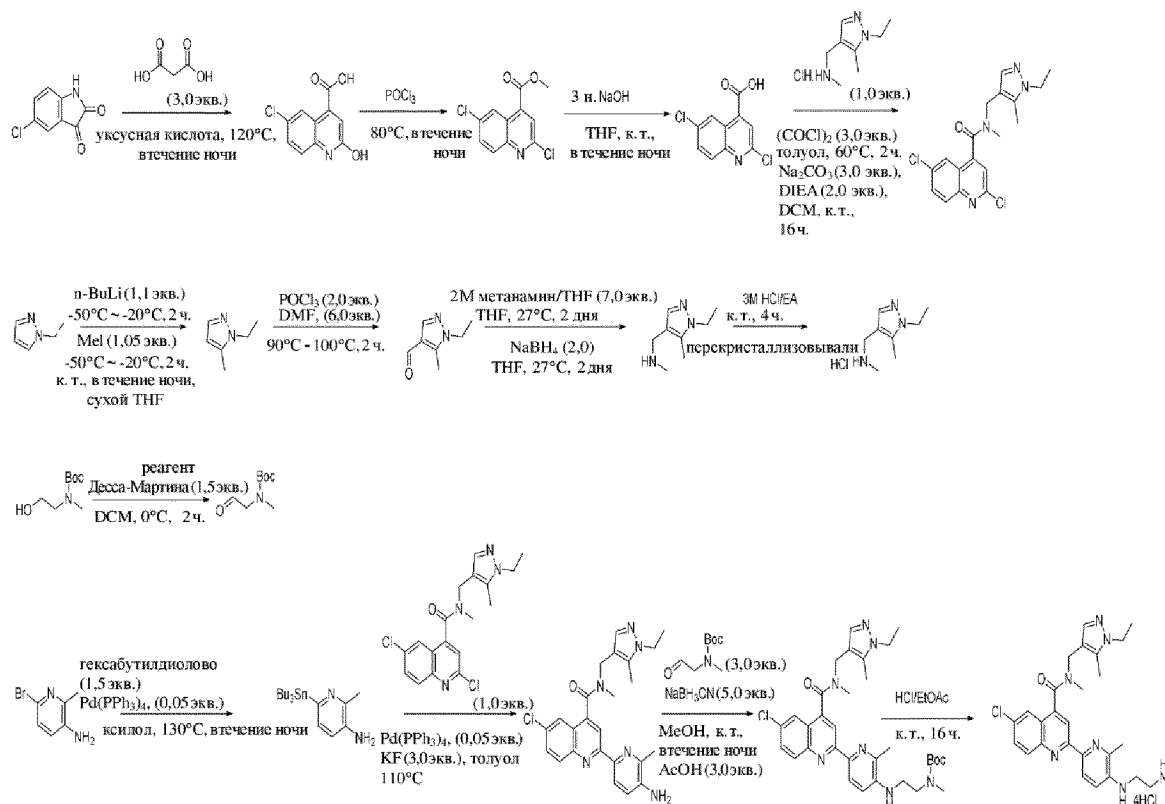
[000163] Процентный выход соединений или промежуточного соединения может составлять более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%>, более чем приблизительно 80%>, более чем приблизительно 85%>, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 92%, более чем приблизительно 95%, более чем приблизительно 96%, более чем приблизительно 97%>, более чем приблизительно 98%>, более чем приблизительно 99%> или больше.

Пример 1

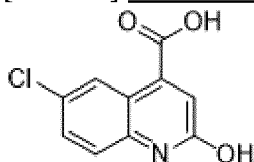
[000164] Следующий пример описывает иллюстративный путь синтеза 6-хлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метил-2-(6-метил-5-{[2-(метиламино)этил]амино}пиридин-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (соединения 3). На

схеме 3 показан синтез 6-хлор-N-[(1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-N-метил-2-(6-метил-5-{[2-(метиламино)этил]амино}пиридин-2-ил)хинолин-4-карбоксамида (соединения 3).

Схема 3.

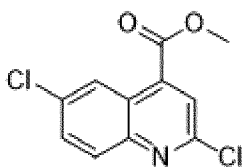


[000165] Синтез 6-хлор-2-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты



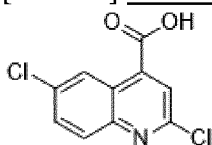
К раствору 5-хлор-2,3-дигидро-1Н-индол-2,3-диона (300 г, 1,65 моль) в ледяной уксусной кислоте (3 л) добавляли малоновую кислоту (515 г, 4,96 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию повторяли с дополнительными 700 г исходного материала в 2 партиях при тех же условиях. Неочищенные реакционные смеси объединяли и обрабатывали вместе. Уксусную кислоту удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (5 л). Твердое вещество собирали путем фильтрации и осадок на фильтре промывали водой с получением серого твердого вещества. Твердое вещество повторно суспендировали в воде (5 л) и фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и высушивали с получением необходимого продукта (1,23 кг, 70% на основе 1 кг исходного 5-хлор-2,3-дигидро-1Н-индол-2,3-диона) в виде бледно-желтого твердого вещества. Данный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 1,82 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_{10}H_6ClNO_3$ $[M+H]^+$ 224,0, обнаруженное 224,0/226,1.

[000166] Синтез метил-2,6-дихлорхинолин-4-карбоксилата



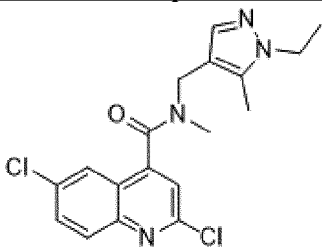
Раствор 6-хлор-2-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты (500 г, 2,24 моль) в POCl_3 (3,3 л) нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния, после чего растворяли в DCM (1,2 л) и охлаждали до 0°C . Добавляли MeOH (2 л) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением необходимого продукта (400 г, 70%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 4,19 мин.; расчетное значение масса/заряд для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 255,9$, обнаруженное 256,0/258,0.

[000167] Синтез 2,6-дихлорхинолин-4-карбоновой кислоты



К раствору метил-2,6-дихлорхинолин-4-карбоксилата (800 г, 3,12 моль) в THF (8 л) добавляли 3 М водный раствор NaOH (4,16 л, 12,50 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH смеси регулировали до 6,0 с помощью HCl (6,0 М) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением необходимого продукта (700 г, 92%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-3,5 мин.): R_t 1,86 мин.; расчетное значение масса/заряд для $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 240,9$, обнаруженное 241,9/244,0.

[000168] Синтез 2,6-дихлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метилхинолин-4-карбоксамида

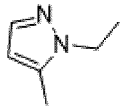


К раствору 2,6-дихлорхинолин-4-карбоновой кислоты (69,9 г, 289 ммоль) в толуоле (1,5 л) добавляли оксалилхлорид (100 г, 789 ммоль) и DMF (0,2 мл). После нагревания при 60°C в течение 16 ч. реакционную смесь концентрировали in vacuo. Раствор гидрохлорида [(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил](метил)амин (50 г, 263 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (67,9 г, 526 ммоль) в DCM (1,5 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли карбонат натрия (83,6 г, 789 ммоль). К данной суспензии добавляли хлорангидрид, полученный выше, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью колонки с

силикагелем (MeOH/DCM=100/1) с получением необходимого продукта (70 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 3,27 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O$ $[M+H]^+$ 377,0, обнаруженное 377,2/379,1.

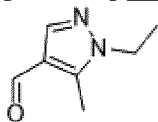
[000169] Синтез 1-этил-5-метил-1H-пиразола



К смеси 1-этил-1H-пиразола (200 г, 2,08 моль) в сухом THF (2 л) при -50°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли н-бутиллитий (915 мл, 2,29 моль). Реакционную смесь перемешивали при -50°C и обеспечивали ее медленное нагревание до -20°C в течение 2 ч. Добавляли метилиодид (309 г, 2,18 моль) и полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Реакцию повторяли с дополнительными 800 г исходного материала в 2 партиях при тех же условиях. Неочищенные реакционные смеси объединяли и обрабатывали вместе. Реакционную смесь гасили водой (8 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (8 л x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л) и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (MeOH/DCM=1/100, об./об.) с получением необходимого продукта (850 г, 74% на основе 1 кг исходного 1-этил-1H-пиразола) в виде красного масла.

LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 2,11 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_6H_{10}N_2$ $[M+H]^+$ 111,1, обнаруженное 111,1.

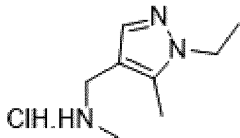
[000170] Синтез 1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата



К раствору 1-этил-5-метил-1H-пиразола (425 г, 3,86 моль) в диметилформамиде (1,69 кг, 23,15 моль) при 90°C по каплям добавляли хлорангидрид фосфорной кислоты (1,18 кг, 7,72 моль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакцию повторяли при такой же загрузке реагентов и неочищенные реакционные смеси объединяли и обрабатывали вместе. pH смеси регулировали до 8 с помощью насыщенного водного раствора Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM (10 л x 30). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (от DCM до DCM/MeOH=50/1, об./об.) с получением неочищенного продукта (2,34 кг, содержит DMF, выход $>100\%$) в виде коричневого масла. 340 г неочищенного продукта непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Еще 2 кг неочищенного продукта дополнительно очищали с помощью колонки с силикагелем (от петр. эфир до DCM/MeOH=50/1, об./об.) с

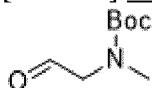
получением неочищенного продукта (1,45 кг, содержит DMF, выход >100%) в виде коричневого масла. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 1,76 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_7H_{10}N_2O$ $[M+H]^+$ 139,1, обнаруженное 139,1.

[000171] Синтез гидрохлорида 1-(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-метилметанамина



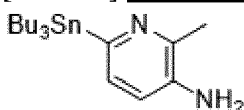
Раствор 1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (340 г, 0,98 моль) в 2 М метиламин/THF (3,44 л, 6,89 моль) перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Добавляли $NaBH_4$ (74,7 г, 1,97 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 дней при комнатной температуре перед гашением реакционной смеси путем добавления MeOH (150 мл) и NH_4Cl (80 г). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (от DCM/MeOH/ $NH_3 \cdot H_2O$ =50/1/0,2 до DCM/MeOH/ $NH_3 \cdot H_2O$ =5/1/0,05, об./об./об.) с получением неочищенного продукта (83 г) в виде желтого масла. Неочищенный продукт суспендировали в 3 М HCl (газ)/EtOAc (600 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации, затем подвергали его перекристаллизации из EtOH (500 мл) с получением необходимого продукта (40 г чистого и 24 г с 2% примеси, 30% для 2 стадий) в виде белого твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 0,56 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_8H_{15}N_3$ $[M+H]^+$ 154,1, обнаруженное 154,1.

[000172] Синтез трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамата



К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (24 г, 136 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (86,5 г, 204 ммоль), полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки (петр. эфир/EtOAc=5/1, об./об.) с получением необходимого продукта (18 г, 76%) в виде бесцветного масла.

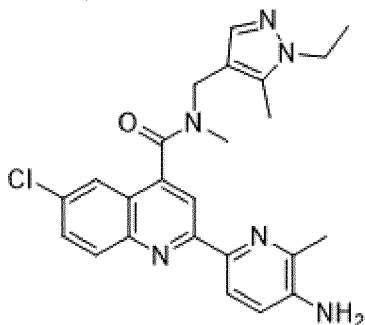
[000173] Синтез 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин



К раствору 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (30 г, 160 ммоль) и бис(трибутилолово) (139 г, 240 ммоль) в ксилоле (400 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (9,2 г, 8,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 130°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля и фильтрат

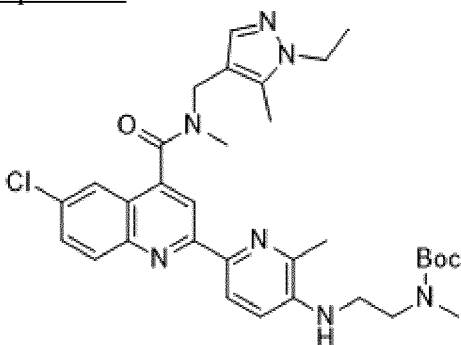
концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки (петр. эфир/EtOAc=2/1, об./об.) с получением необходимого продукта (27 г, 42%) в виде желтого масла. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 0,90 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_{18}H_{34}N_2Sn$ $[M+H]^+$ 399,17, обнаруженное 399,2.

[000174] Синтез 2-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метилхинолин-4-карбоксамида



К раствору 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амина (14,7 г, 37,1 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли 2,6-дихлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метилхинолин-4-карбоксамид (14 г, 37,1 ммоль), фторид калия (6,44 г, 111 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,13 г, 1,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 15 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью воды и солевого раствора. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=10/1, об./об.) с получением необходимого продукта (10 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-3,5 мин.): R_t 2,41 мин.; расчетное значение масса/заряд для $C_{24}H_{25}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 449,2, обнаруженное 449,2/451,2.

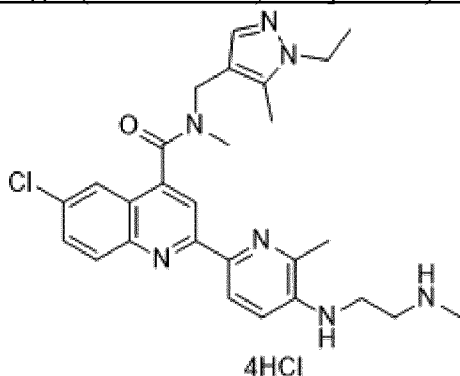
[000175] Синтез трет-бутил-N-(2-{[6-(6-хлор-4-{[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил](метил)карбамоил}хинолин-2-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино}этил)-N-метилкарбамата



К раствору 2-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метилхинолин-4-карбоксамида (10 г, 22,2 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат (7,69 г, 44,4 ммоль) и AcOH (3,99 г, 66,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, LC-MS продемонстрировала, что образование имина было неполным. Добавляли еще одну

порцию трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамата (3,85 г, 22,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 8 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (6,97 г, 111 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (200 мл x 3), воды (200 мл x 3) и солевого раствора (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением неочищенного продукта (10 г), который очищали с помощью колонки с обращенной фазой (38% MeCN в воде) с получением необходимого продукта (8 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 2,19 мин.; расчетное значение масса/заряд для $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 605,3, обнаруженное 605,3/607,3

[000176] Синтез 6-хлор-N-[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-N-метил-2-(6-метил-5-{[2-(метиламино)этил]амино}пиридин-2-ил)хинолин-4-карбоксамида



Раствор трет-бутил-N-(2-{[6-(6-хлор-4-{[(1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил](метил)карбамоил}хинолин-2-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино}этил)-N-метилкарбамата (2,7 г, 4,45 ммоль) в HCl (газ)/EtOAc (3,0 M, 25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и высушивали под вакуумом с получением необходимого продукта (2,4 г, 82%) в виде красного твердого вещества. LC-MS (Agilent, способ: S12-5 мин.): R_t 2,16 мин.; расчетное значение масса/заряд для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2, обнаруженное 506,2/508,2.

Пример 2

[000177] В следующих примерах описаны материалы и способы, относящиеся к определению с помощью LC-MS молекулярной массы соединения. Данные по масс-спектрометрии иллюстративных соединений приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 в колонке, обозначенной "установленная масса $\text{M}+1$ ".

[000178] LC-MS (Agilent) (S12-5 минут), LC: Agilent Technologies 1290 Series, двойной насос, детектор на диодной матрице. Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2,7 мкм, колонка 4,6 × 50 мм. Подвижная фаза: А: 0,05% формиат в воде (об./об.), В: 0,05% формиат в MeCN (об./об.). Расход: 1 мл/мин. при 25°C. Детектор: 214 нм, 254 нм. Время остановки градиента 5 мин.

Таблица А.

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,00	90	10
0,50	90	10
4,00	10	90
4,50	0	100
4,51	90	10
5,00	90	10

1. MS: G6120A, квадрупольный LC/MS, источник ионов: API-ES, TIC: 70~1000 масса/заряд, фрагментор: 70, расход сушильного газа: 12 л/мин., давление в распылителе: 36 фунтов на квадратный дюйм, температура сушильного газа: 350°C, V_{кап.}: 3000 В.

2. Получение образца: образцы растворяли в метаноле при 1~10 мкг/мл, затем фильтровали через мембрану фильтра с размером пор 0,22 мкм. Объем введенной пробы: 1~10 мкл.

[000179] LC-MS (Agilent) (S12-3,5 минуты), LC: Agilent Technologies 1290 Series, двойной насос, детектор на диодной матрице. Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2,7 мкм, колонка 4,6 × 50 мм. Подвижная фаза: А: 0,05% формиат в воде (об./об.), В: 0,05% формиат в MeCN (об./об.). Расход: 1,5 мл/мин. при 25°C. Детектор: 214 нм, 254 нм. Время остановки градиента 3,5 мин.

Таблица В.

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,00	80	20
3,00	20	80
3,50	20	80

1. MS: G6120A, квадрупольный LC/MS, источник ионов: API-ES, TIC: 70~1000 масса/заряд, фрагментор: 70, расход сушильного газа: 12 л/мин., давление в распылителе: 36 фунтов на квадратный дюйм, температура сушильного газа: 350°C, V_{кап.}: 3000 В.

2. Получение образца: образцы растворяли в метаноле при 1~10 мкг/мл, затем фильтровали через мембрану фильтра с размером пор 0,22 мкм. Объем введенной пробы: 1~10 мкл.

Пример 3

[000180] Следующий пример описывает способы и материалы, относящиеся к внутриклеточному вестерн-блоттингу у H3K18AC. Значения IC₅₀ (в микромолях (мкМ)) приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 в колонке, обозначенной "CREBBP ICW IC₅₀ (в микромолях)".

[000181] МАТЕРИАЛЫ: клеточная линия HB-CLS-2, DMEM: среда Хэма F12 (смесь 1:1), пенициллин-стрептомицин, инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка, D-PBS, блокирующий буфер Odyssey, антитело козы 800CW к IgG кролика

(H+L), инфракрасный сканер Licor Odyssey CLx, моноклональное антитело кролика H3K18Ac. Раствор флуоресцентного зонда DRAQ5 (5 мМ) и 100% метанол были коммерчески доступны. Адгезивные клетки HB-CLS-2 поддерживали в полной ростовой среде (DMEM: среда Хэма F12, дополненная 10% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой) и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂.

[000182] СПОСОБ: обработка клеток, ICW для обнаружения H3K18Ac и определения содержания ДНК.

Клетки HB-CLS-2 высевали в среду для анализа (DMEM: среда Хэма F12, дополненная 10% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина) при концентрации 80000 клеток на мл в покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты для клеточных культур из расчета 50 мкл на лунку. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение дополнительных 16-24 часов. Затем соединения и DMSO для нормализации добавляли непосредственно в планшеты с применением цифрового дозатора D300 и возвращали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ на 2 ч. После инкубации содержимое планшетов выгружали в соответствующий поток отходов и их промокали на лабораторной бумаге для удаления остаточной жидкости. В планшеты добавляли по 90 мкл на лунку 100% ледяного метанола и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем метанол выгружали в соответствующий поток отходов и планшеты снова промокали на лабораторной бумаге для удаления остаточной жидкости. Планшеты переносили в устройство для промывания планшетов Biotek 405 и промывали 3 раза с помощью промывочного буфера (1X PBS, содержащего 0,1% Triton X-100 (об./об.)) из расчета 100 мкл на лунку. Затем в каждый планшет добавляли по 50 мкл на лунку блокирующего буфера Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Блокирующий буфер удаляли и добавляли 20 мкл первичного антитела (α -H3K18Ac, разбавленного 1:800 буфером Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.)), и планшеты инкубировали в течение ночи (16 часов) при 4°C. Планшеты 5 раз промывали с помощью промывочного буфера при 100 мкл на лунку. Затем добавляли 20 мкл на лунку вторичного антитела (1:400 антитела козы 800CW к IgG кролика (H+L), 1:2000 DRAQ5 в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.)) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты 3 раза промывали с помощью промывочного буфера из расчета 100 мкл на лунку, затем 3 раза с помощью воды из расчета 100 мкл на лунку. Планшетам позволяли высохнуть при комнатной температуре, затем получали изображения на устройстве Licor Odyssey CLx, которое производило измерение интегральной интенсивности для длин волн 700 нм и 800 нм. Сканировали оба канала 700 и 800.

Пример 4

[000183] В следующем примере описаны способы и материалы, относящиеся к высокоэффективному анализу пролиферативной активности (НТР). Значения IC₅₀ (в

микромолях) приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 в колонке, обозначенной "CREBBP НТР IC₅₀ (в микромолях)".

[000184] МАТЕРИАЛЫ: клеточная линия 647V, MEM Дульбекко, пенициллин-стрептомицин, инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка, D-PBS и CellTiter-Glo были коммерчески доступны.

[000185] Адгезивные клетки 647V поддерживали в полной ростовой среде (MEM Дульбекко, дополненной 15% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой) и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂.

[000186] СПОСОБ: измерение эффекта соединения проводили в ходе высокоэффективного анализа пролиферативной активности (НТР) следующим образом. Экспоненциально растущие клетки 647V высевали в трех повторностях в 384-луночные планшеты при соответствующей плотности клеток в конечном объеме 50 мкл. Клетки инкубировали в присутствии возрастающих концентраций соединения. Количество жизнеспособных клеток определяли на 7 день посредством добавления в каждую лунку на планшете по 35 мкл CellTiter-Glo, инкубирования в темноте в течение 30 минут и считывания показаний с помощью прибора PerkinElmer EnVision для подсчета количества клеток.

Пример 5

[000187] Следующий пример описывает способы и материалы, относящиеся к биохимическому анализу в отношении CREBBP (1084-1701). Значения IC₅₀ (в микромолях (мкМ)) приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 в колонке, обозначенной "CREBBP IC₅₀ по данным биохимического анализа (в микромолях)".

[000188] МАТЕРИАЛЫ: реагенты 1 M Tris pH 8,0, 10% Tween 20, DTT, 2% желатин с бычьей сывороткой (BSG), пептид № 233 (биотин-НЗ 11-25, K14R, K23R), ацетил-СоА, CREBBP (1084-1701), муравьиная кислота (100%) и бикарбонат натрия были коммерчески доступны.

[000189] СПОСОБЫ: эффект соединений измеряли в ходе следующего биохимического анализа с применением CREBBP (1084-1701). Добавляли по 30 мкл на лунку ферментной смеси с использованием Multi-drop в лунки подготовленного планшета с исходным раствором соединения. Фермент инкубировали в планшете с исходным раствором соединения в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли по 20 мкл на лунку смеси субстратов в планшет с исходным раствором соединения с использованием Multi-drop. Планшет закрывали и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Реакцию останавливали путем добавления по 5 мкл на лунку 5% муравьиной кислоты с использованием Multi-drop. Планшет инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления по 5 мкл на лунку 10% бикарбоната натрия с использованием Multi-drop. Планшет инкубировали в течение 35 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь переносили по 2,5 мкл на лунку на биочип SAMDI. Планшет инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Образцы промывали, высушивали и применяли матрицу в отношении

биочипа SAMDI. Затем производили считывание показаний с биочипа SAMDI с помощью масс-спектрометра.

Пример 6

[000190] Следующий пример описывает материалы и способы, относящиеся к биохимическому анализу в отношении EP300. Значения IC₅₀ (в микромолях (мкМ)) приводятся в таблице 1, таблице 2 и таблице 3 в колонке, обозначенной "EP300 IC₅₀ по данным биохимического анализа (в микромолях)".

[000191] РЕАГЕНТЫ

ЕЖЕД НЕВН О	Планшет исходным раствором соединения	На лунку	384-луночный планшет с V- образным дном	[Исходная]	[Конечная]
1	IC ₅₀ тестируемого соединения в 100% DMSO	1 мкл	Последовательное 3-кратное разбавление для 10 различных значений	[максимальная] при 10 мМ	200 мкМ
2	1X буфер для анализа (100 мл)	100000 мкл 5000 250 100 20 94630	Tris, pH 8,0 Желатин DTT Tween 20 dH ₂ O	1 М 2% 1 М 10%	50 мМ 0,005% 1 мМ 0,002%
3	Ферментная смесь, 30 мкл/лунку	30 мкл 30 0,00033	1X буфер для анализа P300 (1048-1664)	18,9 мкМ	0,125 нМ
4	Смесь субстратов, 20 мкл/лунку	20 мкл 19,98 0,015 0,005	1X буфер для анализа Пептид № 233 Ас-СоА	10 мМ 10 мМ	3 мкМ 1 мкМ
5	Муравьиная кислота в качестве смеси для остановки реакции, 5 мкл/лунку	5 мкл	5% раствор муравьиной кислоты	5%	0,5%
6	Нейтрализующий раствор бикарбоната натрия	5 мкл	10% раствор бикарбоната натрия	10%	1%

[000192] СПОСОБЫ

Номер стадии	Описание стадии
1	Добавление по 30 мкл на лунку ферментной смеси в лунки подготовленного планшета с исходным раствором соединения с использованием Multi-drop.
2	Инкубирование фермента в планшете с исходным раствором соединения в течение 30 минут при комнатной температуре.
3	Добавление по 20 мкл на лунку смеси субстратов в планшет с исходным раствором соединения с использованием Multi-drop.
4	Закрытие планшета и инкубирование в течение 30 минут при комнатной

	температуре.
5	Остановка реакции путем добавления по 5 мкл на лунку 5% муравьиной кислоты с использованием Multi-drop.
6	Инкубирование в течение 30 минут при комнатной температуре.
7	Нейтрализация путем добавления по 5 мкл на лунку 10% бикарбоната натрия с использованием Multi-drop.
8	Инкубирование в течение 35 минут при комнатной температуре.
9	Перенос по 2,5 мкл на лунку на биочип SAMDI.
10	Инкубирование в течение 60 минут при комнатной температуре.
11	Промывание, высушивание и применение матрицы в отношении биочипа SAMDI.
12	Считывание результата с биочипа SAMDI на масс-спектрометре

Пример 7

[000193] Данный пример описывает способы и материалы для 7-дневного анализа пролиферативной активности.

[000194] МАТЕРИАЛЫ

[000195] Всего применяли 22 клеточные линии, полученные из мочевого пузыря (см. таблицу ниже). Клеточные линии культивировали в рекомендованных питательных средах согласно рекомендаций поставщика.

Клеточ	Поста	№ по кат.	Среда
639V	DSMZ	ACC-413	DMEM+10%FBS
VMCUB	DSMZ	ACC-400	DMEM+10%FBS
647V	DSMZ	ACC-414	DMEM+10%FBS
KU1919	DSMZ	ACC-395	EMEM+10% FBS
5637	ATCC	HTB	RPMI 1640+10%FBS
BC3C	DSMZ	ACC450	DMEM+10%FBS
BFTC90	DSMZ	ACC-361	DMEM+2 mM глутамин+10% FBS
CAL29	DSMZ	ACC-515	EMEM+10%FBS
HBCLS	CLS	300191	D/F +10% FBS
HT-1197	ATCC	CRL-1473	EMEM+10%FBS
HT-1376	ATCC	CRL-1472	EMEM+10%FBS
JMSU1	ATCC	TIB-152	RPMI1640+10%FBS
KMBC2	JCRB	JCRB1148	F12+10%FBS
RT112	CLS	300324	DMEM+10%FBS
RT4	ATCC	HTB	McCoy 5a +10%FBS
SCABE	ATCC	HTB	EMEM+10% FBS+1%SP
SW1710	DSMZ	ACC-140	DMEM+10% FBS
SW780	ATCC	CRL-2169	L-15+10%FBS
TCCSU	ATCC	HTB	EMEM +10%FBS
UBLIC1	ECAC	6013102	2/3 DMEM:1/3 RPMI1640+2 mM глутамин+10% FBS
UMUC3	ATCC	CRL-1749	EMEM+10%FBS
CLS439	CLS	300150	McCoy 5a +10%FBS

[000196] СПОСОБ

[000197] Клетки находились в культуральной среде при плотности, оптимизированной для 7-дневной культуры, в конечном объеме 150 мкл на лунку в белых непрозрачных 96-луночных планшетах. Клеткам давали возможность прикрепиться в течение нескольких часов (4-6 ч.), затем добавляли соединения с применением цифрового дозатора HPD300 и помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ на 7 дней. После 7 дней инкубации добавляли реагенты для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega - G7573) из расчета 100 мкл на лунку. После 20 минут инкубации измеряли люминесценцию на планшет-ридере. IC₅₀ рассчитывали исходя из кривой нелинейного логарифмического роста.

[000198] Значения IC₅₀ (в наномолях (нМ)) приводятся в таблице ниже, которая отображает ингибирующий эффект определенных соединений на клеточные линии, полученные из мочевого пузыря.

Название клеточной линии	Соединение 3 (таблица 1) среднее значение IC ₅₀ (нМ), N=2, если не указано иное	Соединение 537 (таблица 2) среднее значение IC ₅₀ (нМ), N=2	Соединение 480 (таблица 2) среднее значение IC ₅₀ (нМ), N=2, если не указано иное	Соединение 577 (таблица 2) среднее значение IC ₅₀ (нМ), N=1, если не указано иное
639V	40	99,5	57	100
VMCUB1	69	116,5	116**	51
647V	127	125	52	53,5*
KU1919	145	217	90,5	101,5*
5637	133	197	147	111
BC3C	5097,5	4059	10000	1189
BFTC905	121,5	224	110	132,5*
CAL29	1987,5	704	523,5	1202
HB-CLS-2	219,5	434	344,5	240
HT1197	153,5	346	111,5	234
HT1376	3888	2763,5	1247	2074
JMSU1	377,5	748,5	546	997
KMBC2	7638	1596,5	1809,5	896
RT112	111	370	198	78
RT4	158	343,5	174	199
SCABER	249	251,5	172**	182
SW1710	290	190	184**	143
SW780	227,7**	322	125,5	168
TCCSUP	7595,5	10000	10000	10000
UBL1C1	141	494	234	427
UM-UC-3	792,5	1377,5	584,5	1096
CLS439	619**	849	480**	461

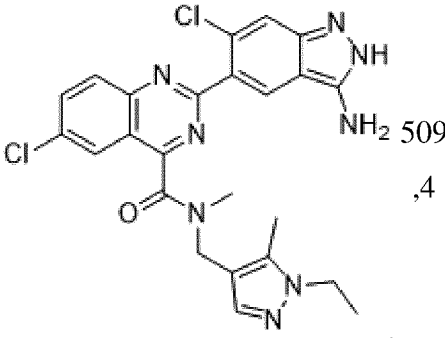
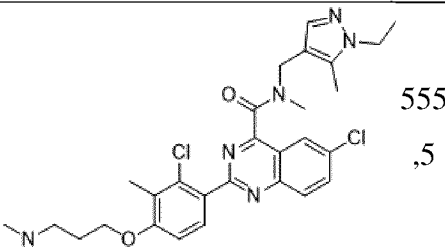
* N=2, ** N=3

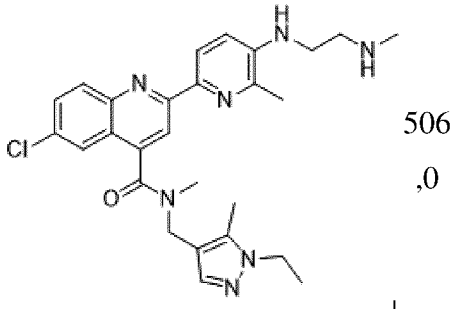
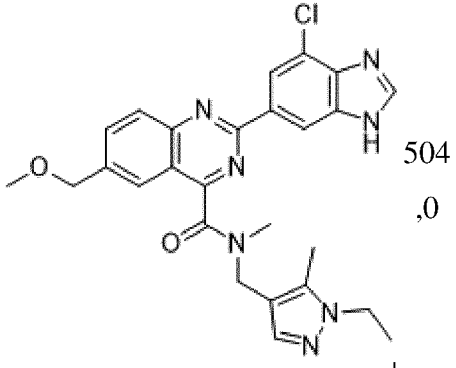
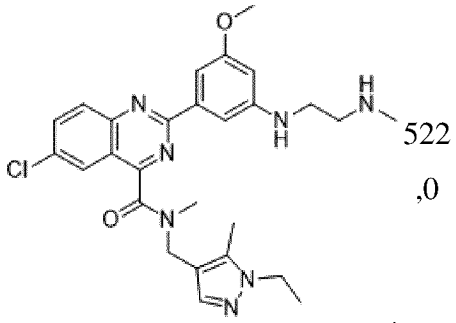
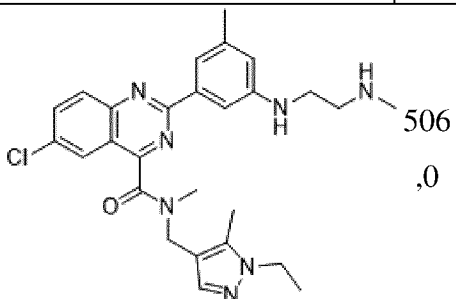
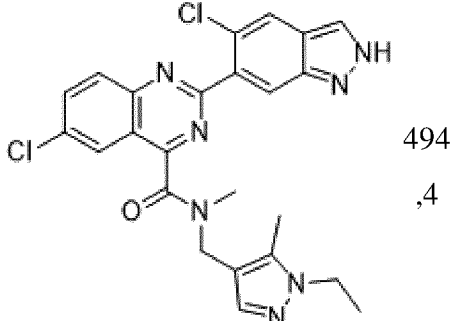
ЭКВИВАЛЕНТЫ

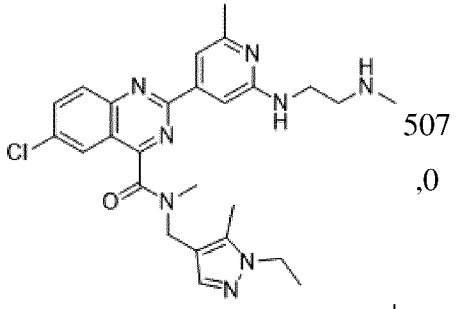
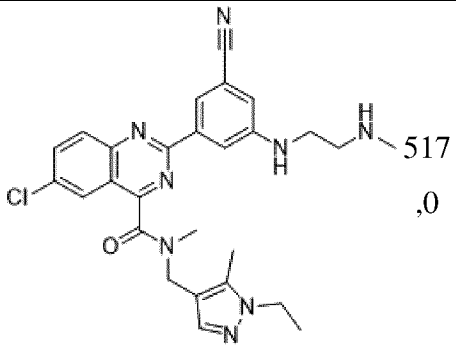
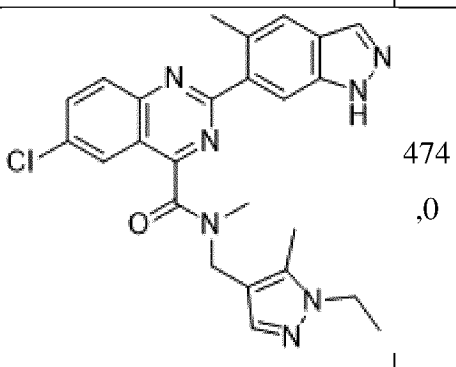
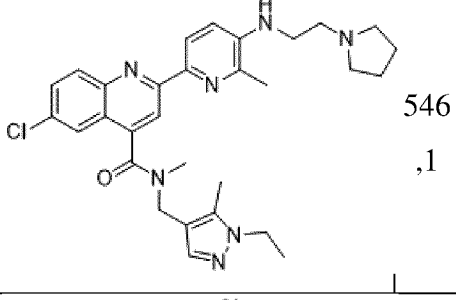
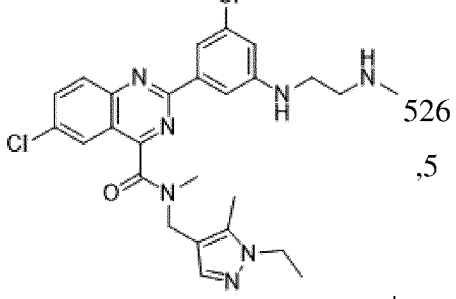
[000199] Вышеизложенное письменное описание считается достаточным, чтобы обеспечить специалисту в данной области техники возможность для практического

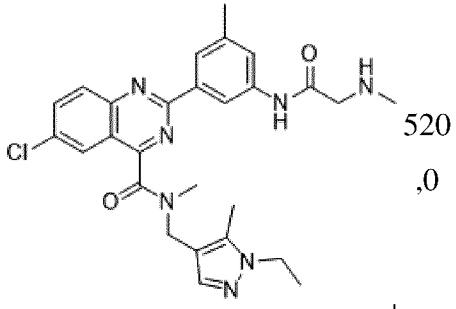
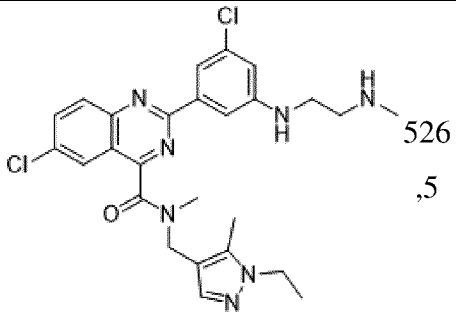
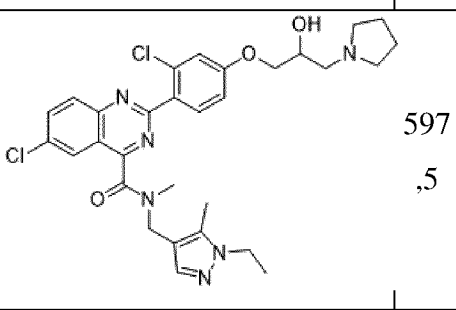
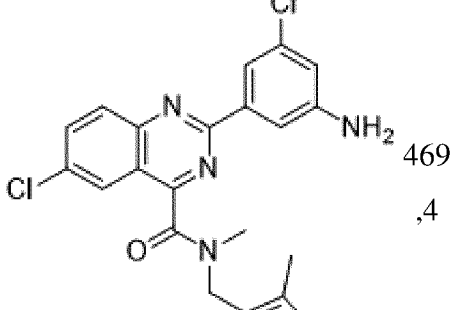
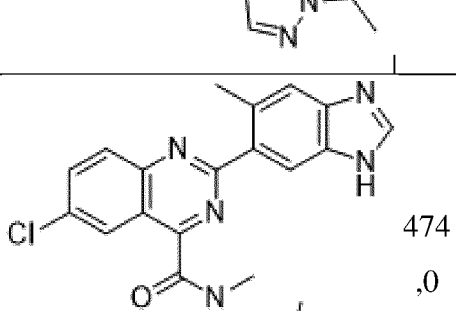
применения настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения не должен ограничиваться представленными примерами, поскольку предполагается, что примеры представлены в виде отдельных иллюстраций одного аспекта настоящего изобретения, и другие функционально эквивалентные варианты осуществления находятся в пределах объема настоящего изобретения. Различные модификации настоящего изобретения в дополнение к тем, что показаны и описаны в данном документе, станут очевидными специалистам в данной области техники из вышеуказанного описания, и будут подпадать в объем прилагаемых пунктов формулы изобретения. Преимущества и объекты настоящего изобретения необязательно охватываются каждым вариантом осуществления согласно настоящему изобретению.

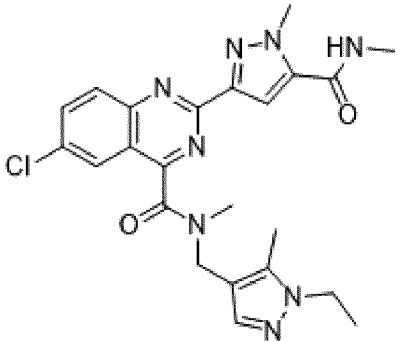
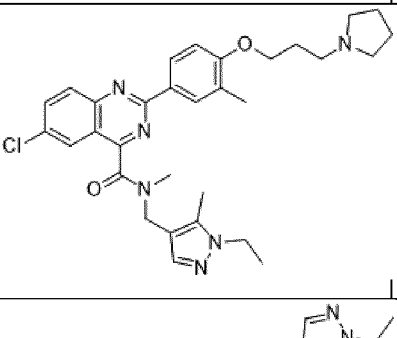
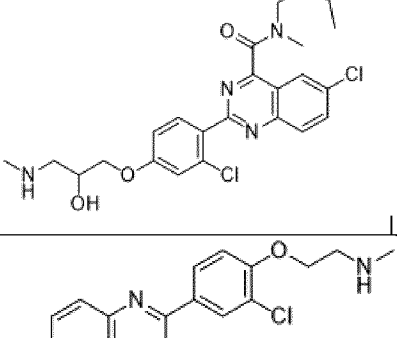
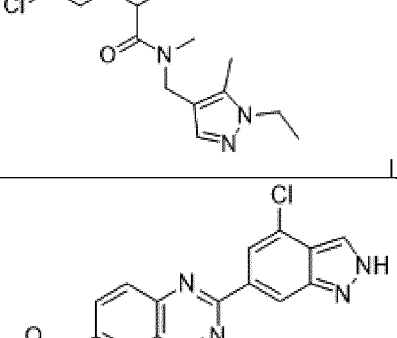
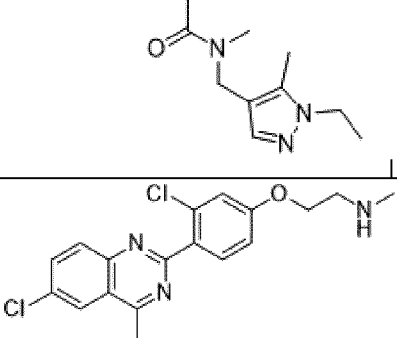
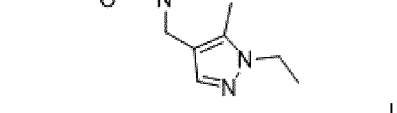
Таблица 1. Иллюстративные соединения и соответствующие данные

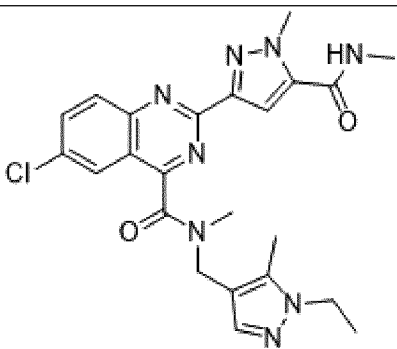
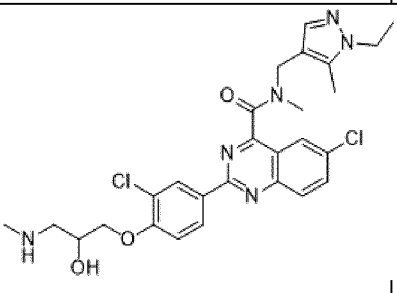
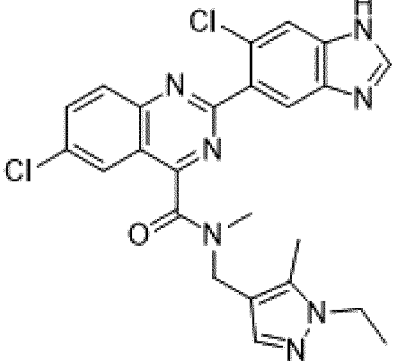
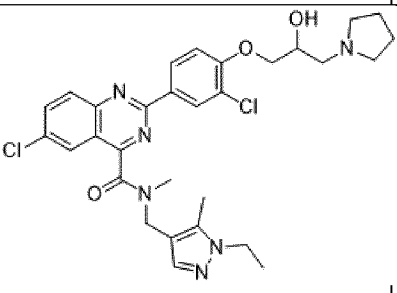
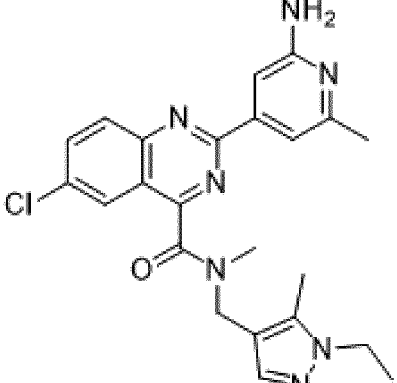
<u>Номер соедин е- ния</u>	<u>СТРУКТУРА</u>	<u>Мо л. м.</u>	<u>Устан ов- ленна я масса M+1</u>	<u>CREBB P IC₅₀ по данным биохими : ческого анализа (в микро- молях)</u>	<u>CREBB P ICW IC₅₀ (в микро- молях)</u>	<u>CREBB P НТР IC₅₀ (в микро- молях)</u>	<u>EP300 IC₅₀ по данным биохими : ческого анализа (в микро- молях)</u>
1	 509,4		508,9	0,0033	0,027	0,020	0,0021
2	 555,5		555,0	0,022	0,034	0,017	0,0050

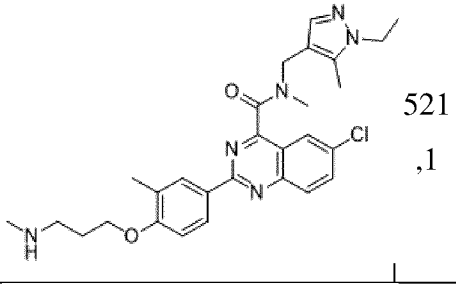
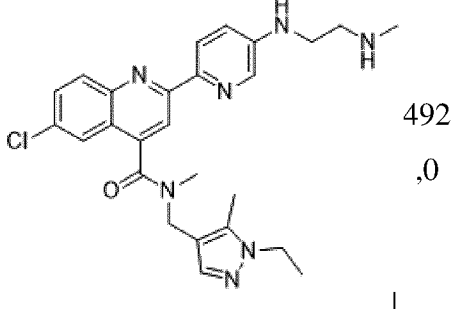
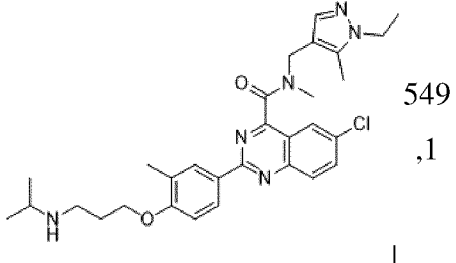
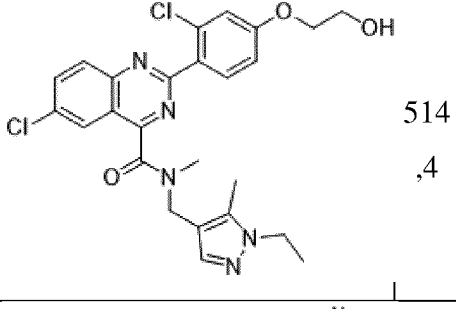
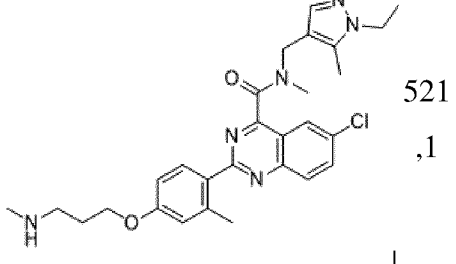
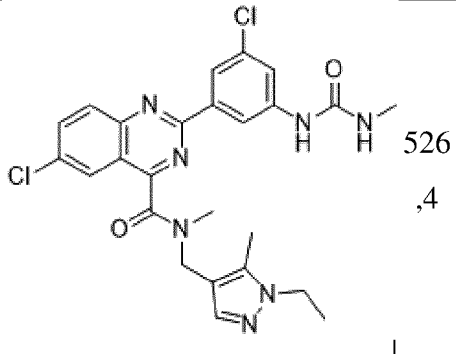
3	 506,0	506,0	0,021	0,040	0,027	0,0044
4	 504,2	504,2	0,012	0,057	0,037	0,0037
5	 522,3	522,3	0,016	0,060	0,035	0,011
6	 506,3	506,3	0,016	0,075	0,033	0,0087
7	 494,4	494,0	0,0095	0,077	0,066	0,0053

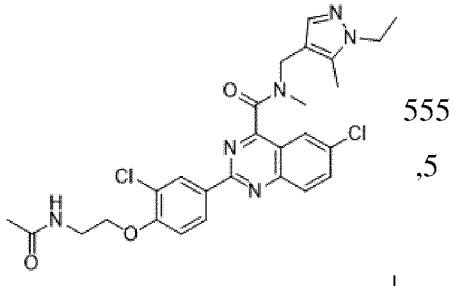
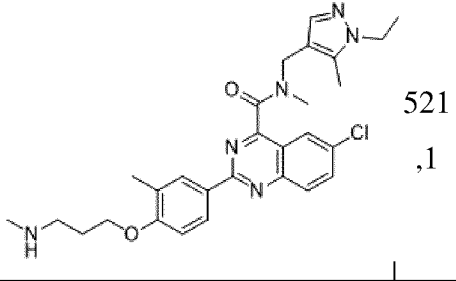
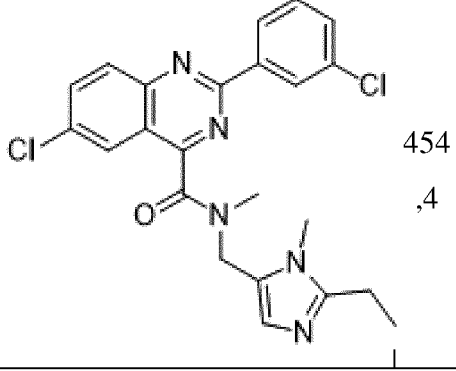
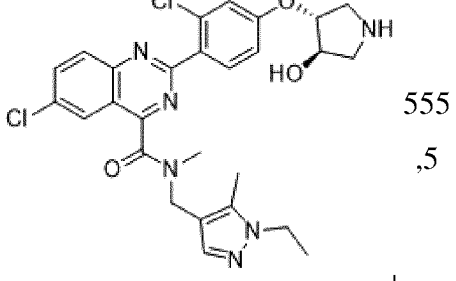
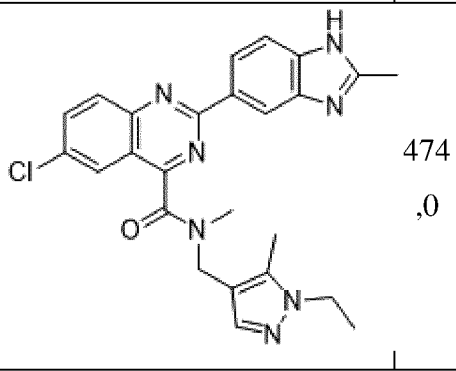
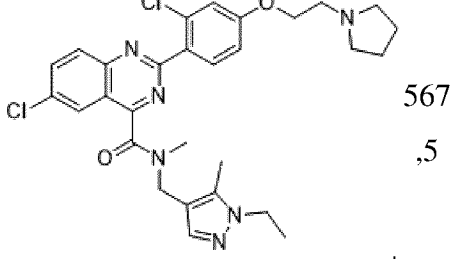
8	 507,0	507,2	0,033	0,078	0,042	0,026
9	 517,0	517,2	0,015	0,090	0,051	0,011
10	 474,0	474,2	0,022	0,093	0,077	0,0084
11	 546,1	546,3	0,025	0,10	0,067	0,0086
12	 526,5	526,0	0,013	0,11	0,032	0,0035

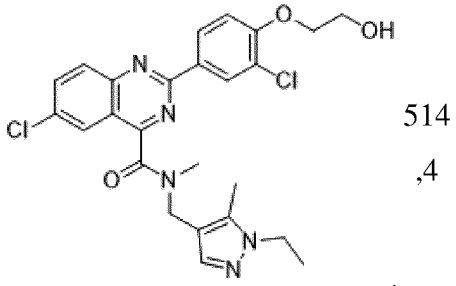
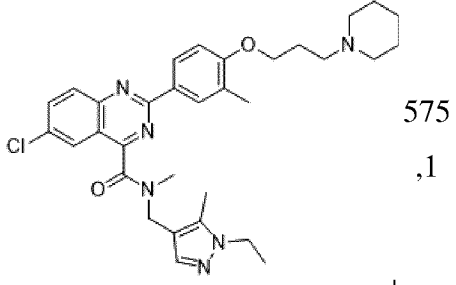
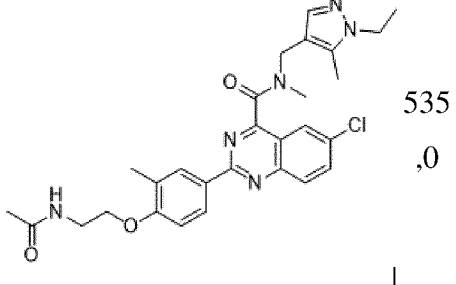
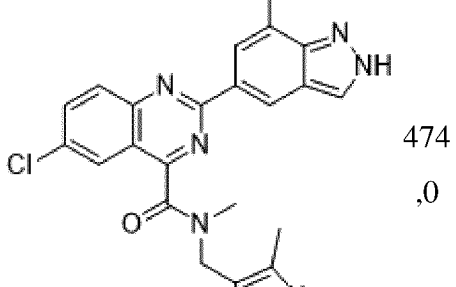
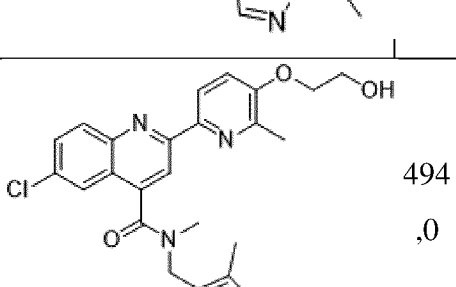
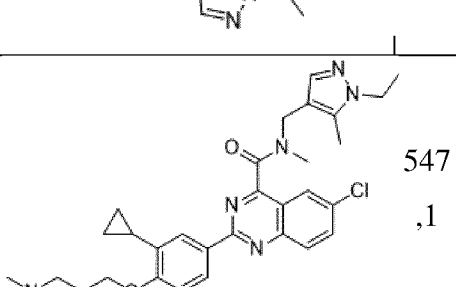
13		520,1	0,010	0,12	0,11	0,0077
14		526,0	0,014	0,14	0,039	0,0029
15		597,0	0,028	0,15	0,064	0,012
16		469,0	0,0046	0,15	0,16	0,0074
17		474,0	0,060	0,17	0,13	0,12

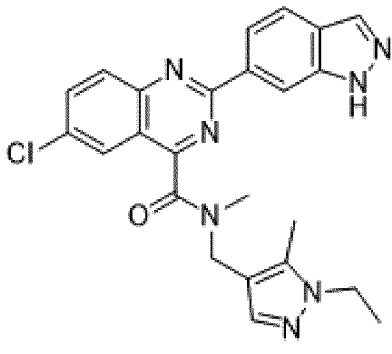
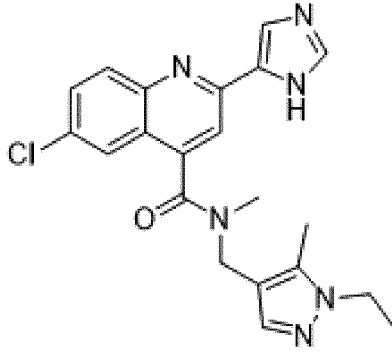
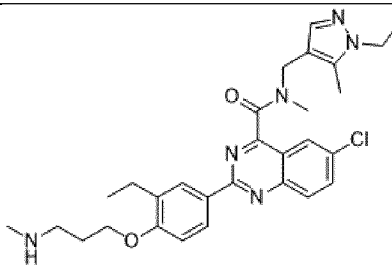
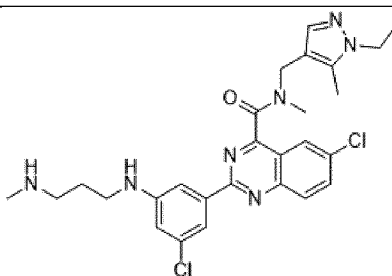
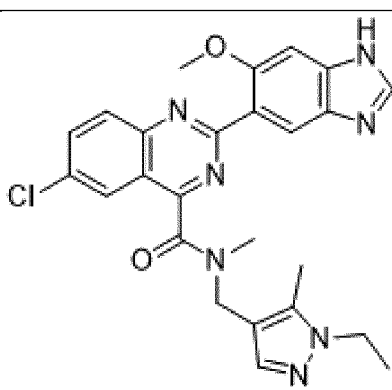
18		481,0	481,2	0,023	0,17	0,22	0,010
19		561,1	561,3	0,025	0,18	0,12	0,16
20		557,5	557,0	0,027	0,18	0,071	0,010
21		527,4	527,0	0,031	0,18	0,12	0,048
22		504,0	504,2	0,014	0,18	0,21	0,014
23		527,4	527,0	0,046	0,19	0,082	0,050

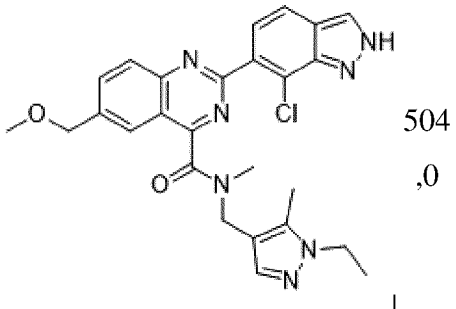
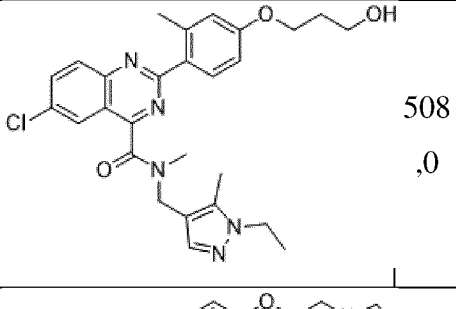
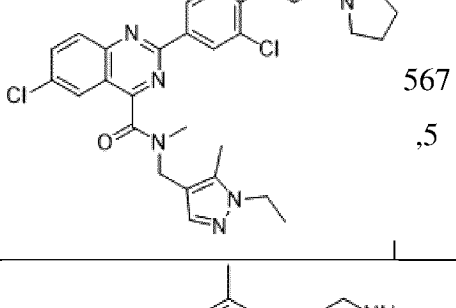
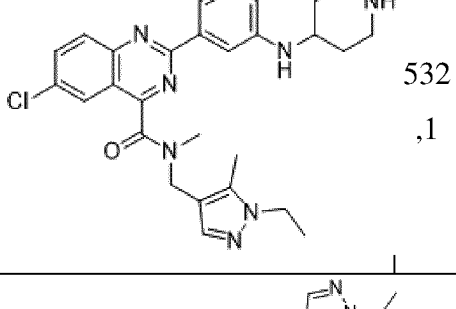
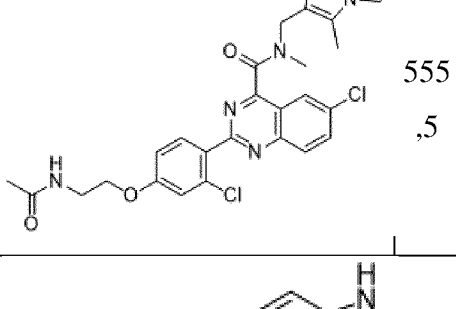
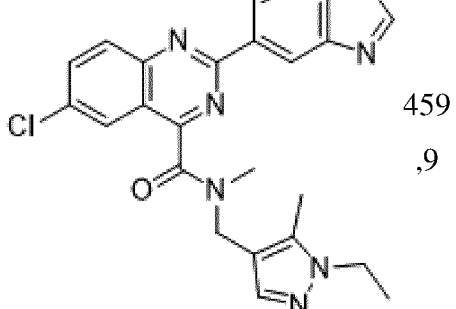
24	 481,0	481,0	0,10	0,21	0,18	0,022
25	 557,5	557,1	0,027	0,21	0,076	0,033
26	 494,4	494,0	0,084	0,21	0,13	0,17
27	 597,5	597,1	0,039	0,22	0,11	0,020
28	 449,9	450,0	0,029	0,22	0,18	0,092

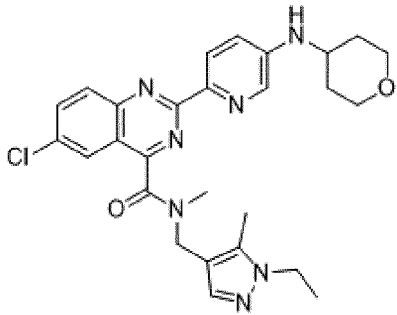
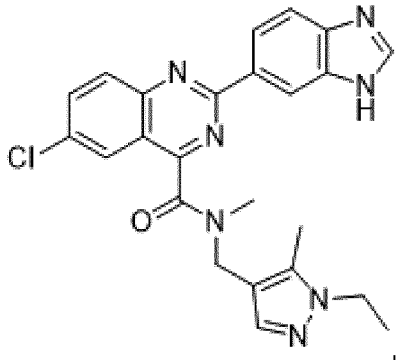
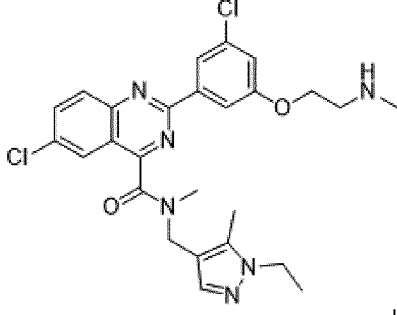
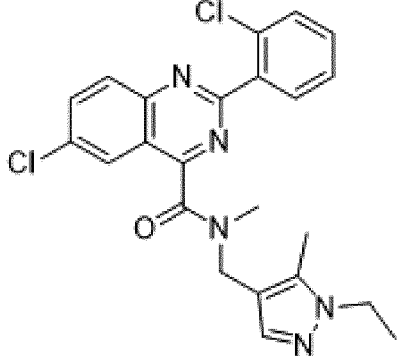
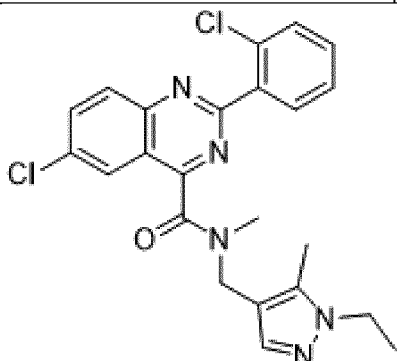
29	 521,1	521,0	0,028	0,23	0,10	0,098
30	 492,0	492,3	0,056	0,23	0,31	0,012
31	 549,1	549,3	0,028	0,26	0,13	0,14
32	 514,4	514,0	0,15	0,27	0,15	0,33
33	 521,1	521,0	0,068	0,27	0,18	0,053
34	 526,4	526,0	0,0032	0,27	0,20	0,0032

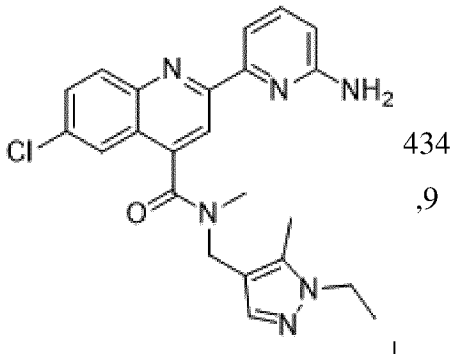
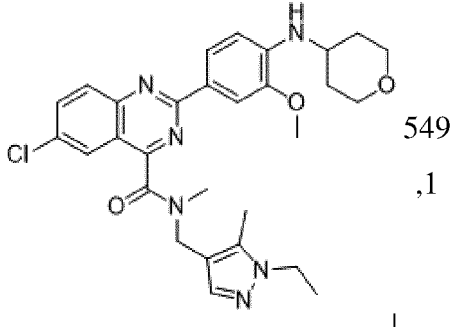
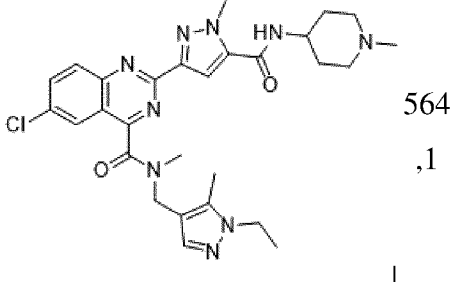
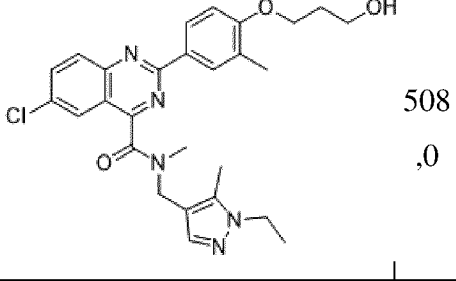
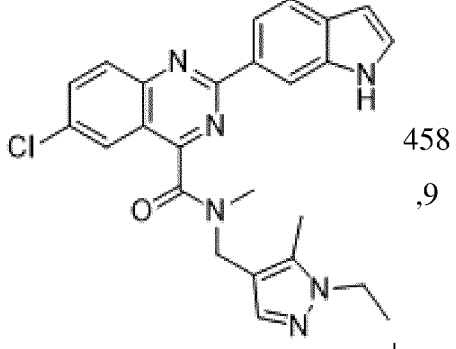
35		555,5	555,0	0,044	0,29	0,22	0,18
36		521,1	521,0	0,052	0,30	0,16	0,36
37		454,4	454,0	0,0034	0,30	0,29	0,0061
38		555,5	555,2	0,034	0,33	0,23	0,012
39		474,0	474,0	0,65	0,34	0,25	0,68
40		567,5	567,0	0,11	0,35	0,22	0,13

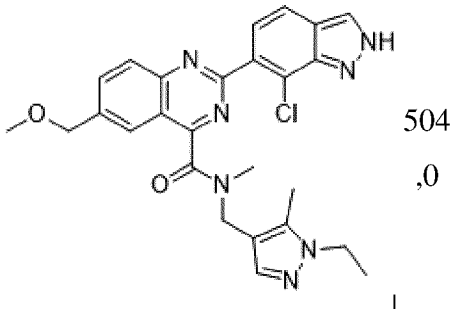
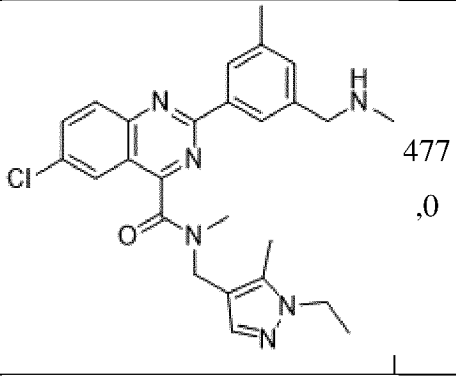
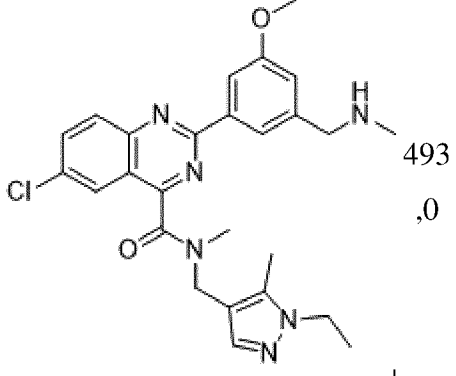
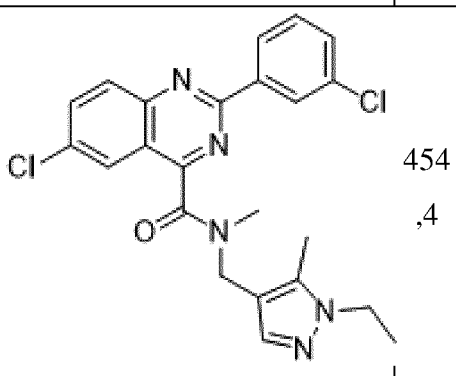
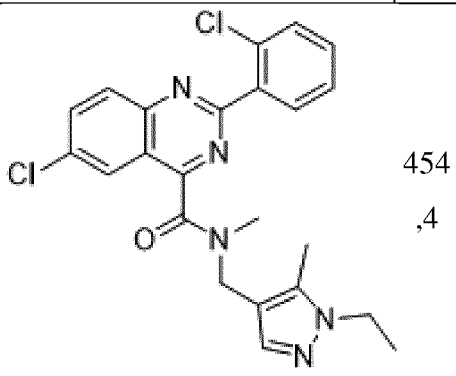
41	 514,4	514,0	0,062	0,37	0,16	0,25
42	 575,1	575,3	0,069	0,38	0,18	0,088
43	 535,0	535,2	0,069	0,38	0,46	0,34
44	 474,0	474,3	0,027	0,38	0,27	0,083
45	 494,0	494,0	0,074	0,39	0,38	0,075
46	 547,1	547,1	0,041	0,41	0,20	0,32

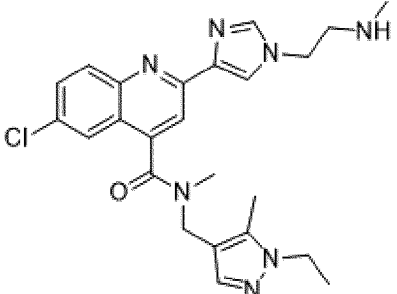
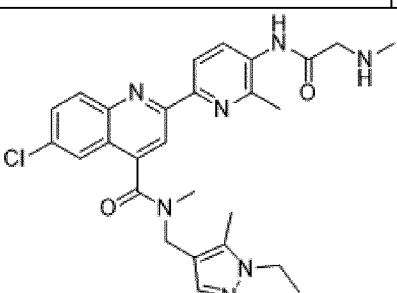
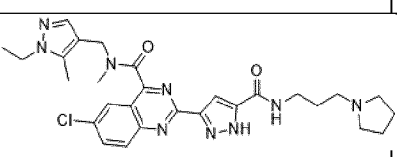
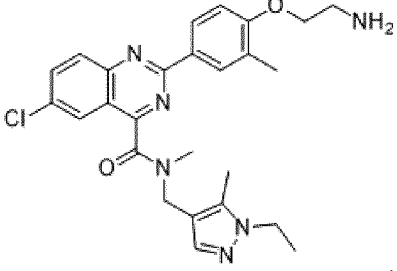
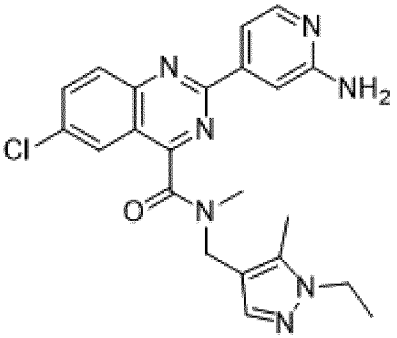
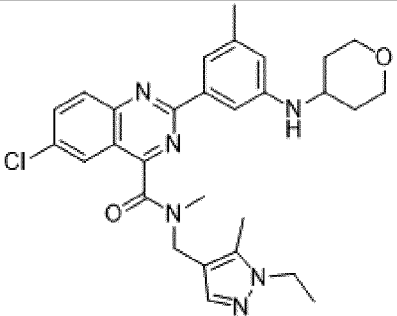
47	 459,9	460,0	0,12	0,43	0,42	0,14
48	 408,9	409,0	0,38	0,45	0,77	0,11
49	 535,1	535,2	0,022	0,47	0,15	0,087
50	 540,5	540,0	0,016	0,48	0,15	0,0050
51	 490,0	490,0	0,57	0,52	0,52	0,69

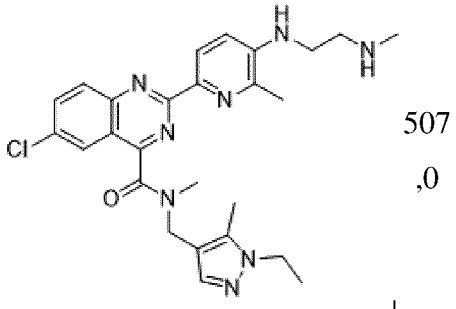
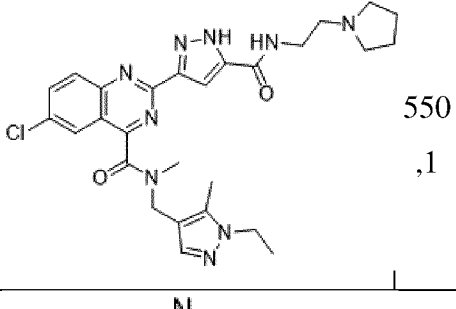
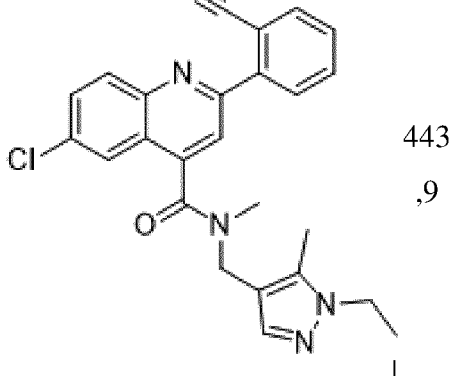
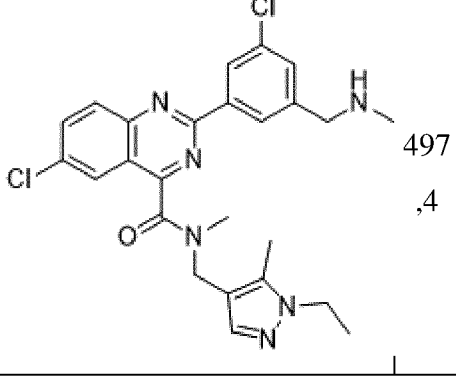
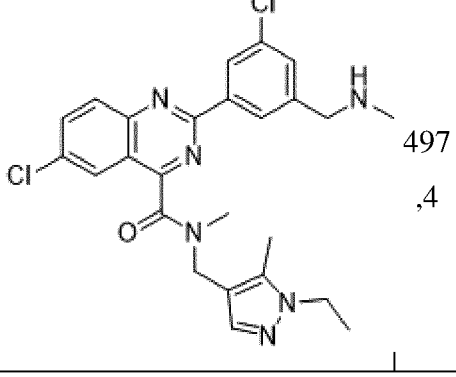
52	 504,0	503,9	0,25	0,52	0,69	0,15
53	 508,0	508,0	0,13	0,57	0,46	0,28
54	 567,5	567,1	0,063	0,57	0,28	0,33
55	 532,1	532,2	0,021	0,60	0,24	0,0070
56	 555,5	555,0	0,28	0,63	0,52	0,58
57	 459,9	460,0	0,48	0,66	0,50	0,57

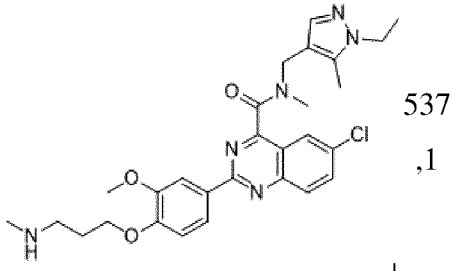
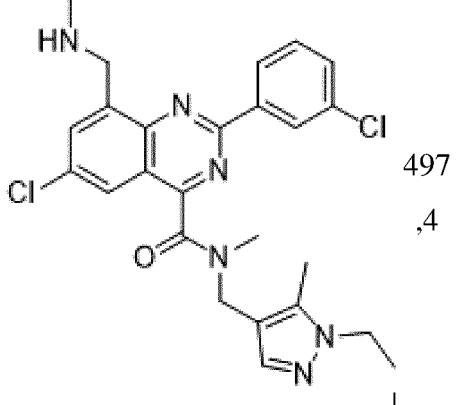
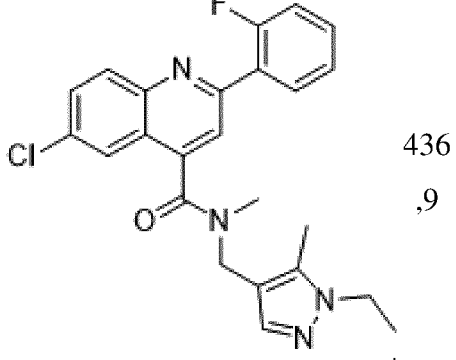
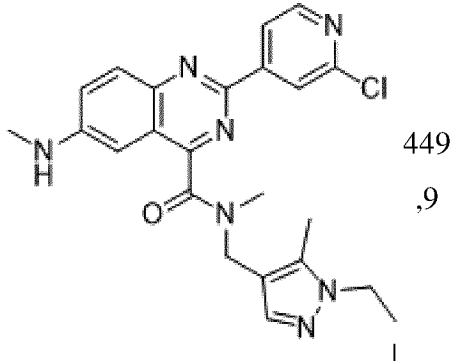
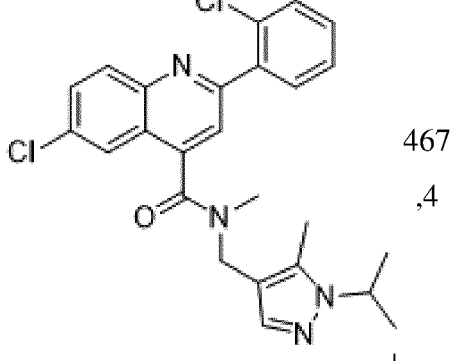
58	 <chem>CC1=CN=C(C1CN)CN2C(=O)N(C)C2c3nc4ccc(Cl)cc4n3c5ccc(NC6CCOCC6)cc5</chem> 459,0	520,1	1,5	0,67	1,4	0,61
59	 <chem>CC1=CN=C(C1CN)CN2C(=O)N(C)C2c3nc4ccc5c(c3)ccc[nH]5n4c6ccc(Cl)cc6</chem> 459,9	460,0	0,62	0,67	0,44	0,51
60	 <chem>CC1=CN=C(C1CN)CN2C(=O)N(C)C2c3nc4ccc(Cl)cc4n3c5cc(Cl)c(OC6CCNCC6)cc5</chem> 527,4	526,9	0,023	0,68	0,50	0,011
61	 <chem>CC1=CN=C(C1CN)CN2C(=O)N(C)C2c3nc4ccc(Cl)cc4n3c5cc(Cl)ccc5</chem> 454,4	454,0	0,35	0,68	0,61	0,25
62	 <chem>CC1=CN=C(C1CN)CN2C(=O)N(C)C2c3nc4ccc(Cl)cc4n3c5cc(Cl)ccc5</chem> 454,4	454,0	0,11	0,69	ND	0,22

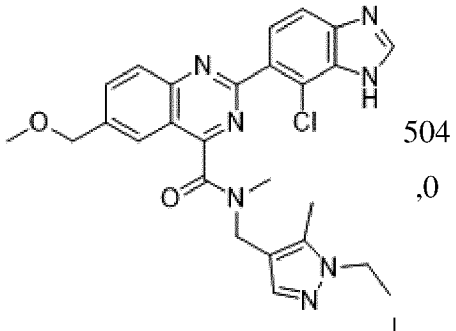
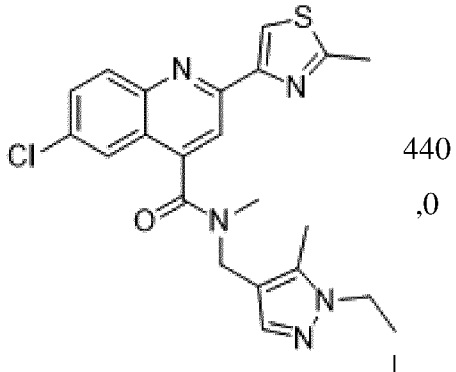
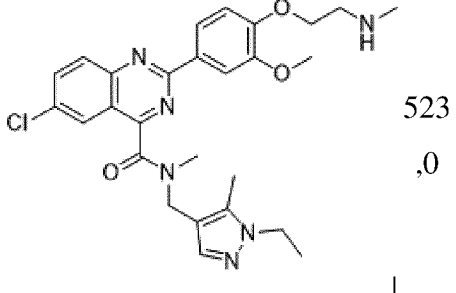
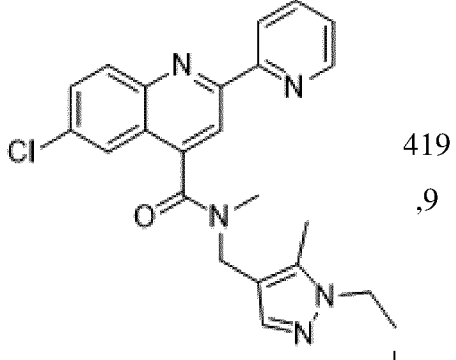
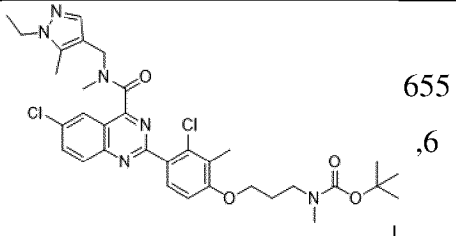
63	 434,9	435,0	0,44	0,71	1,5	0,24
64	 549,1	549,0	0,079	0,71	0,58	0,30
65	 564,1	564,3	0,41	0,72	0,74	0,79
66	 508,0	508,2	0,38	0,73	0,54	0,78
67	 458,9	459,0	0,28	0,78	0,55	0,25

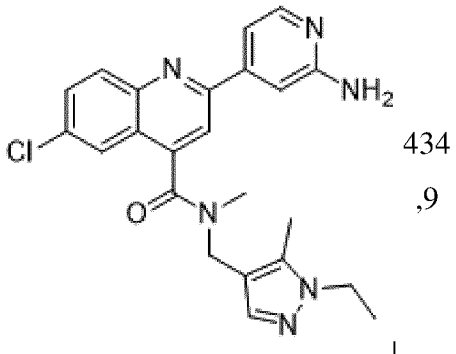
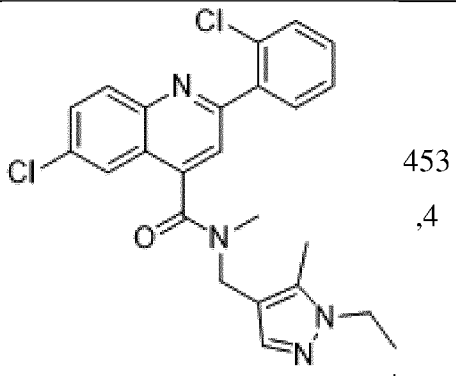
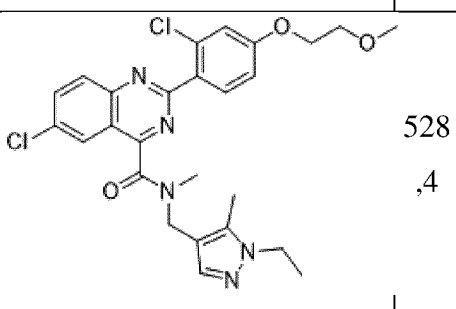
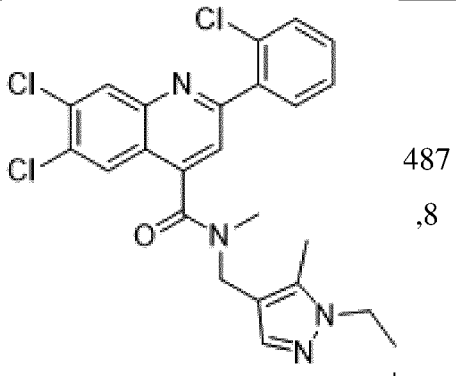
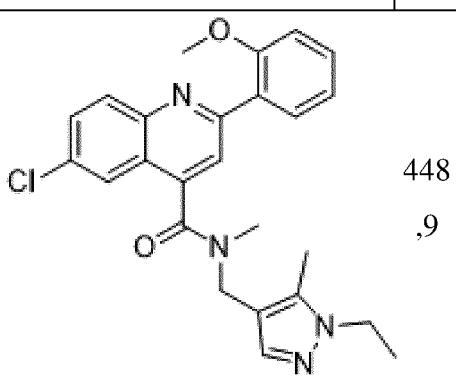
68	 504,0	504,0	0,25	0,80	0,69	0,90
69	 477,0	477,3	0,10	0,88	0,42	0,61
70	 493,0	492,9	0,15	0,89	0,51	0,99
71	 454,4	454,0	0,0094	0,92	1,2	
72	 454,4	454,0	0,11	0,94	0,78	

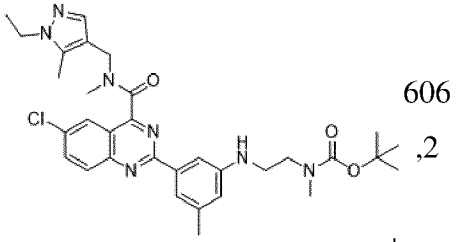
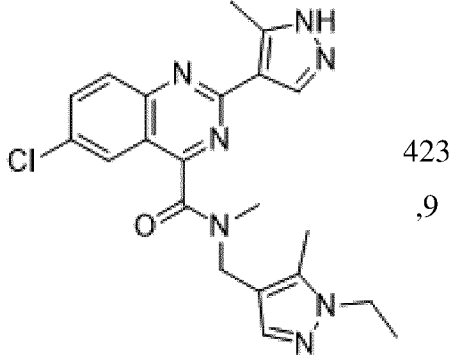
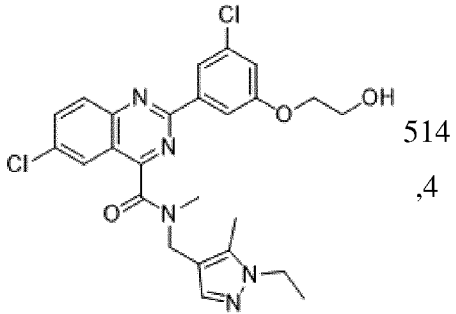
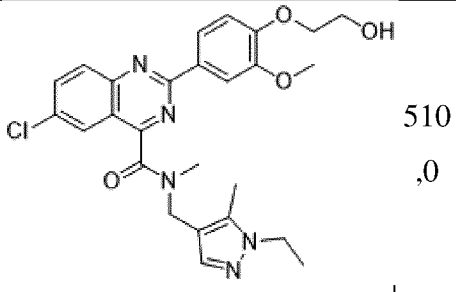
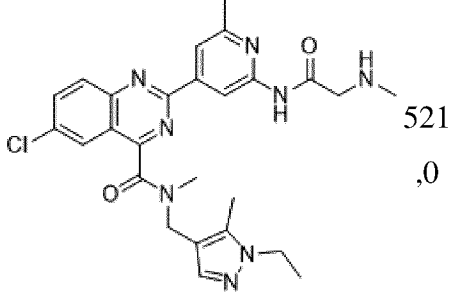
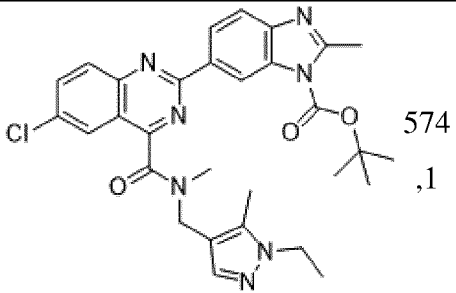
73	 466,0	466,1	0,82	1,0	1,3	0,36
74	 520,0	519,9	2,1	1,0	1,5	1,1
75	 564,1	564,1	0,13	1,0	0,51	0,054
76	 493,0	492,9	0,028	1,1	0,84	0,18
77	 435,9	436,0	1,6	1,1	0,76	1,3
78	 533,1	533,2	0,067	1,1	1,2	0,066

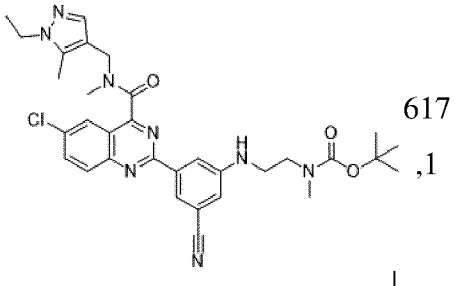
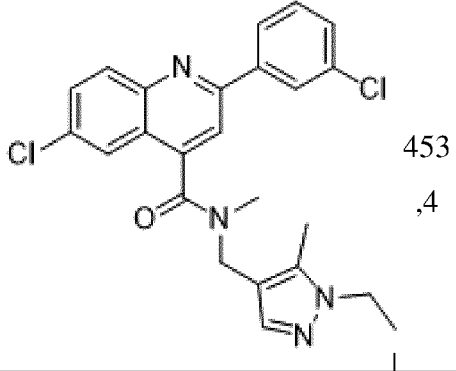
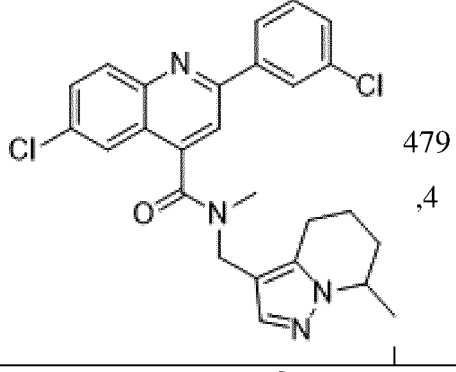
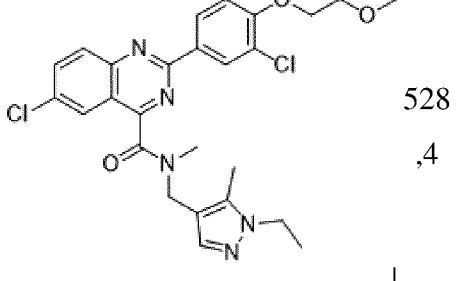
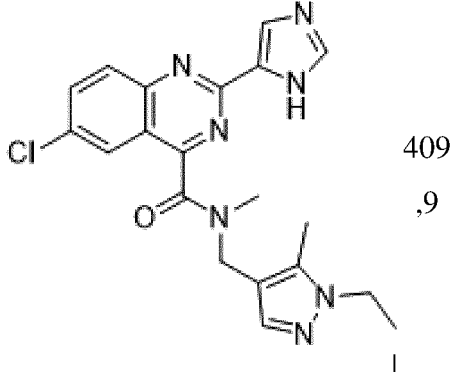
79	 507,0	507,3	0,67	1,2	0,85	2,1
80	 550,1	550,1	1,2	1,2	1,4	0,69
81	 443,9	444,1	1,8	1,2	2,2	
82	 497,4	497,0	0,10	1,2	0,58	0,46
83	 497,4	497,0	0,10	1,2	0,58	0,46

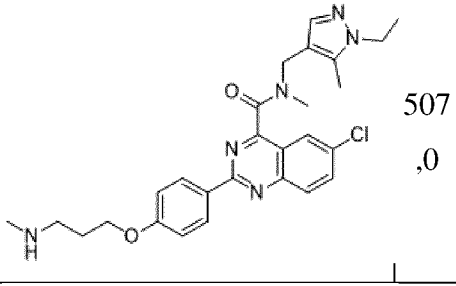
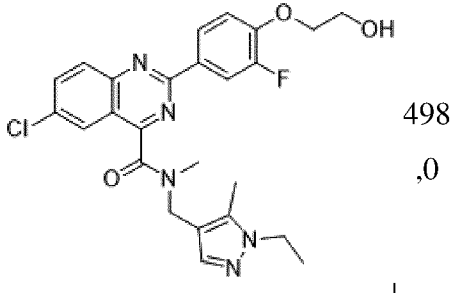
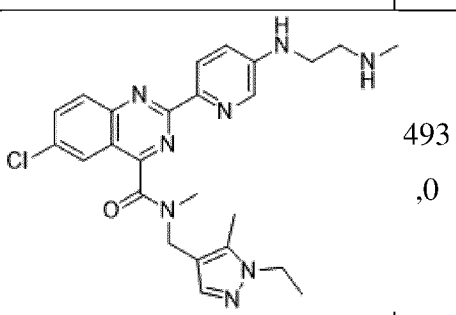
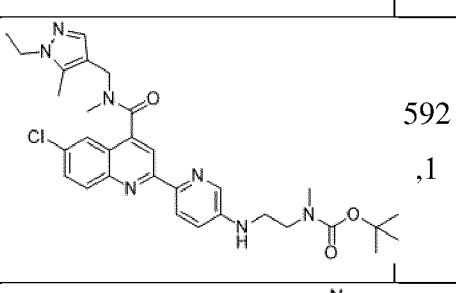
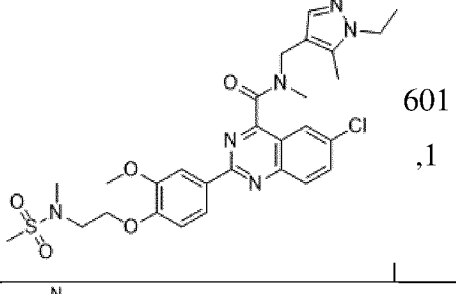
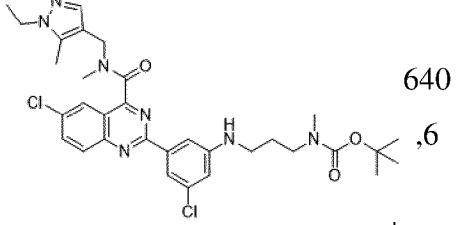
84		537,1	0,82	1,3	0,85	2,5
85		497,0	0,18	1,3	1,3	0,40
86		437,1	0,71	1,3	1,4	
87		450,0	0,84	1,4	1,4	0,88
88		467,0	0,31	1,5	ND	

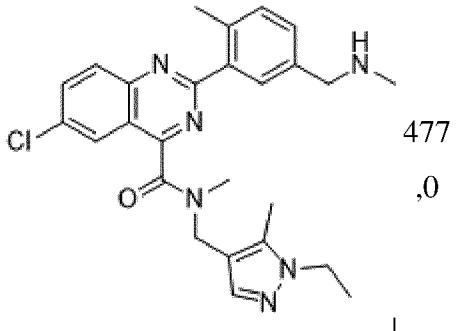
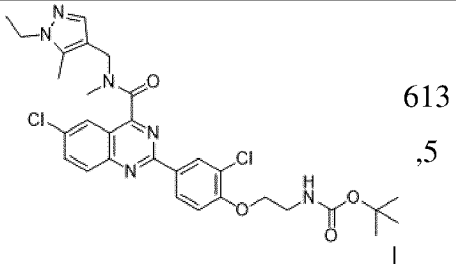
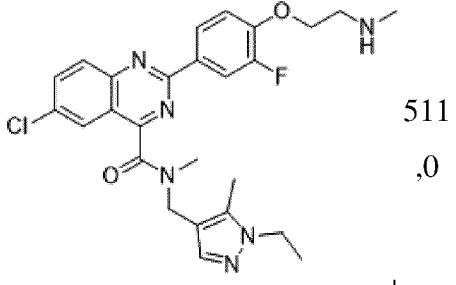
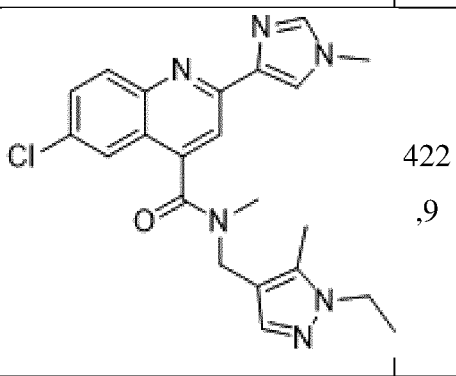
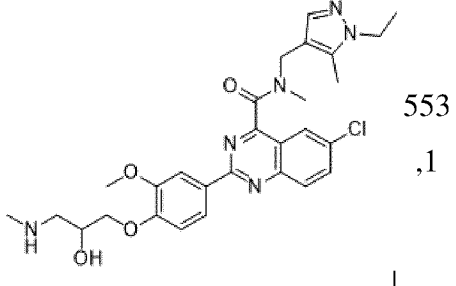
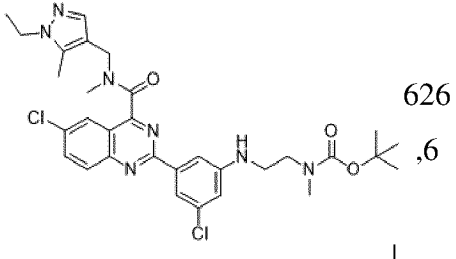
89	 504,0	504,0	0,18	1,6	1,2	1,0
90	 440,0	440,0	0,34	1,6	1,5	0,21
91	 523,0	523,1	0,91	1,6	0,89	1,2
92	 419,9	420,0	0,31	1,7	0,41	
93	 655,6	655,0	0,14	1,7	1,2	0,068

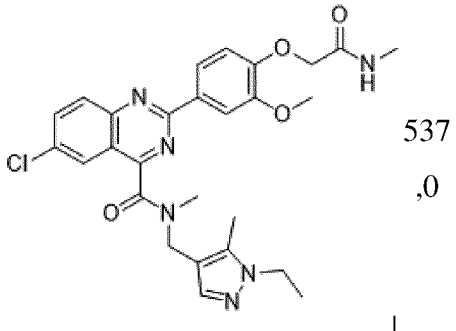
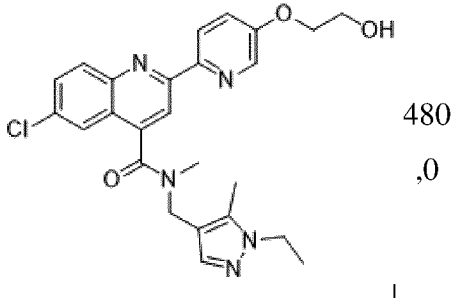
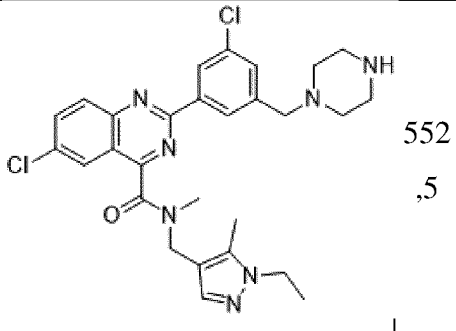
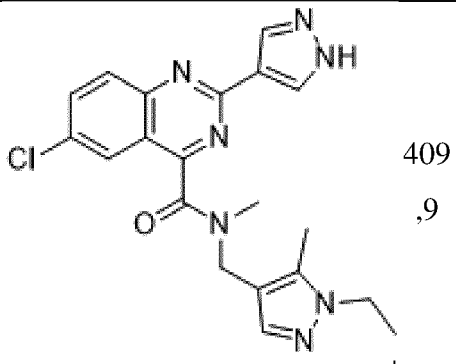
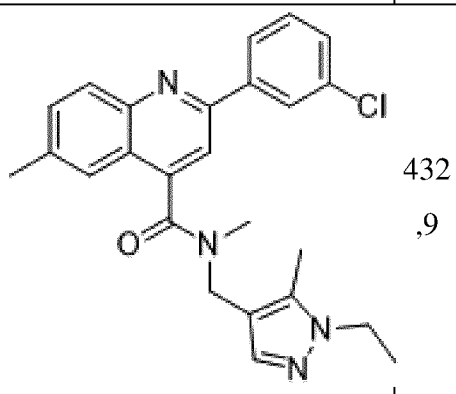
94	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2Nc3cc(N)ccn3)</chem> 434,9	435,0	2,1	1,7	1,5	1,5
95	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2Nc3cc(Cl)ccccc3)</chem> 453,4	453,0	0,25	1,8		
96	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2Nc3cc(OCCO)ccc3)</chem> 528,4	528,0	0,74	1,9	1,8	1,5
97	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3cc(Cl)ccccc3)</chem> 487,8	487,0	0,47	1,9		
98	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2Nc3cc(OC)ccccc3)</chem> 448,9	449,1	0,40	2,0		

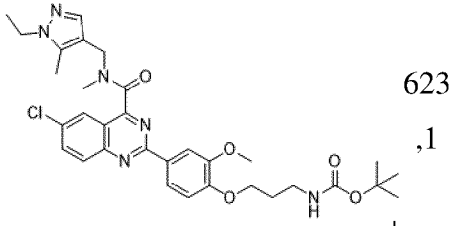
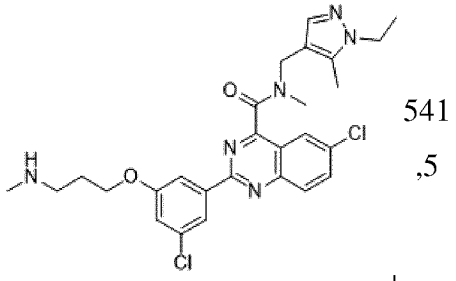
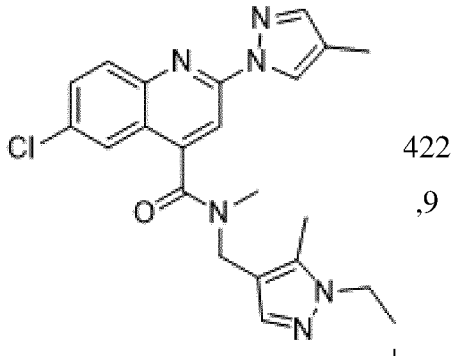
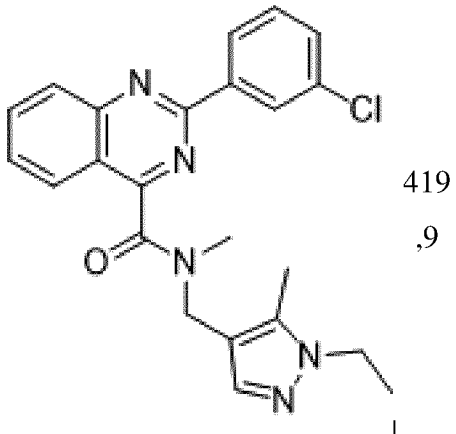
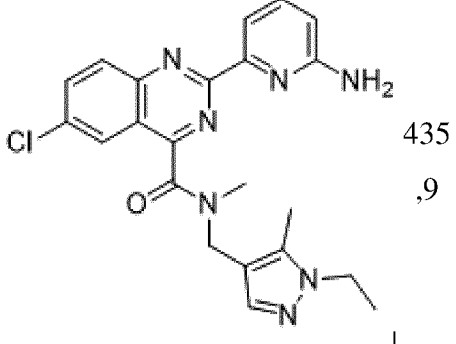
99	 606,2	605,9	2,2	2,0	2,1	2,6
100	 423,9	424,1	11	2,1	1,6	6,3
101	 514,4	513,9	1,9	2,1	2,9	1,0
102	 510,0	510,0	4,0	2,1	2,3	4,3
103	 521,0	521,3	1,7	2,2	1,7	4,9
104	 574,1	474,1	9,2	2,2	0,23	13

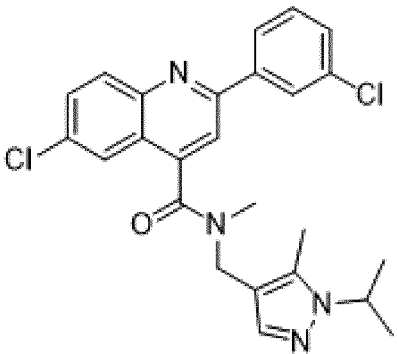
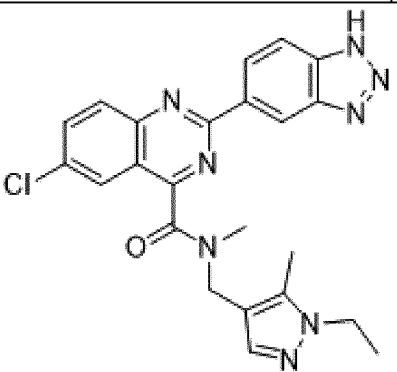
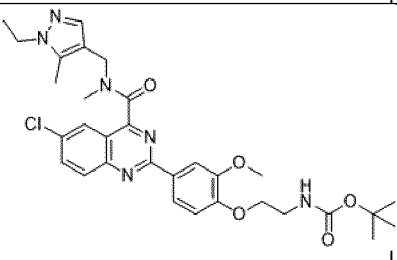
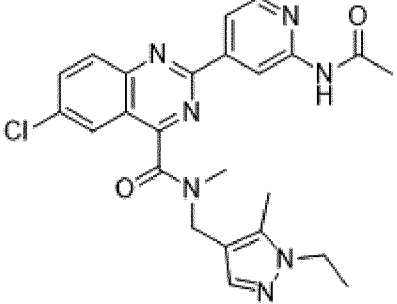
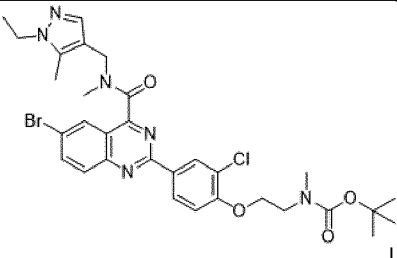
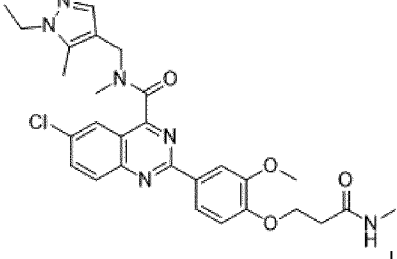
105	 617,1	617,0	3,3	2,4	1,8	2,3
106	 453,4	453,1	0,31	2,4	2,6	
107	 479,4	479,0	1,1	2,5	6,2	0,59
108	 528,4	528,0	0,97	2,5	2,2	0,93
109	 409,9	410,1	3,9	2,5	3,5	1,4

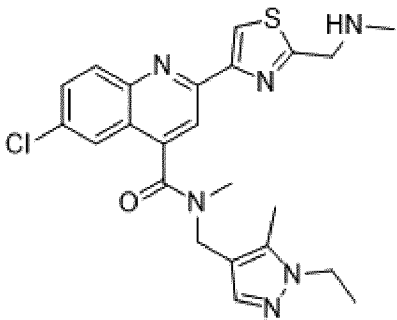
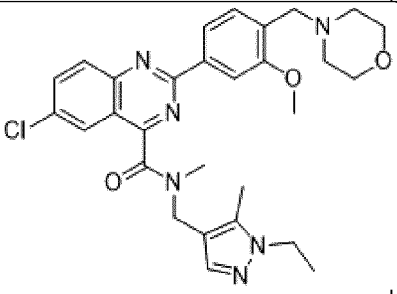
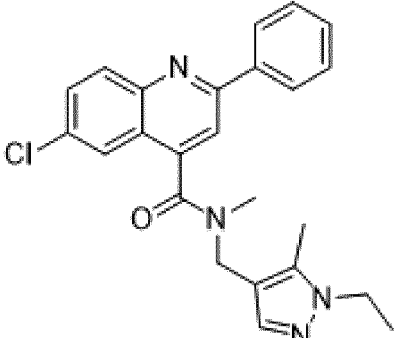
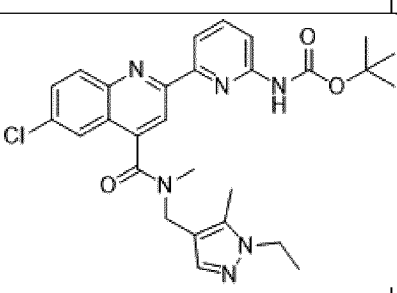
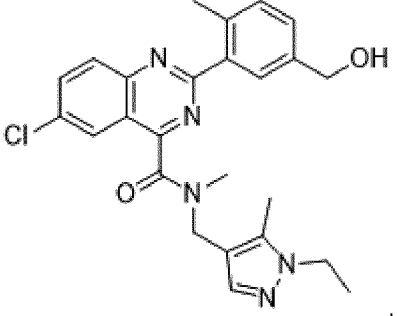
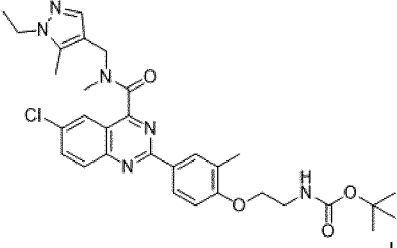
110	 507,0	507,0	3,2	2,6	1,4	4,4
111	 498,0	498,0	6,4	2,6	2,4	4,7
112	 493,0	493,0	1,3	2,7	2,1	0,73
113	 592,1	592,2	4,8	2,8	6,7	1,5
114	 601,1	601,1	5,2	2,8	2,8	4,3
115	 640,6	640,1	0,16	2,8	4,4	0,11

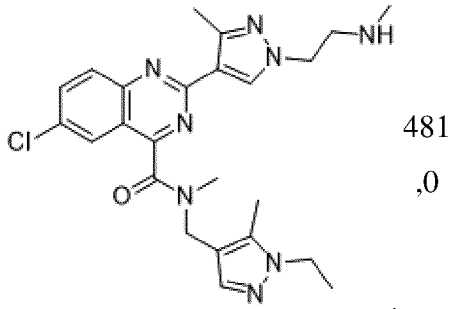
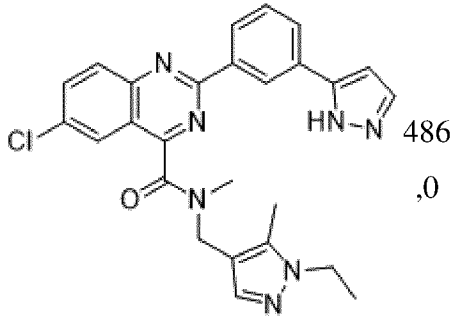
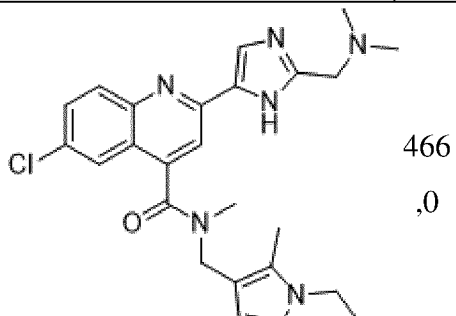
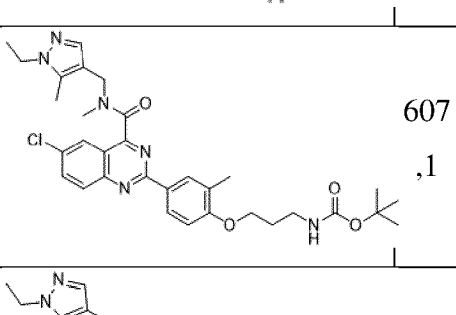
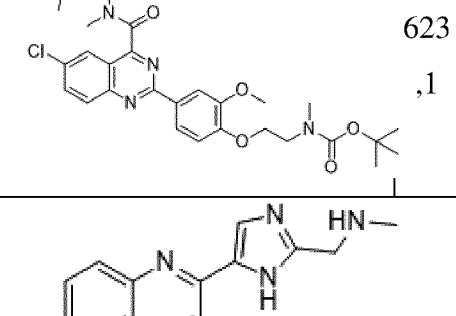
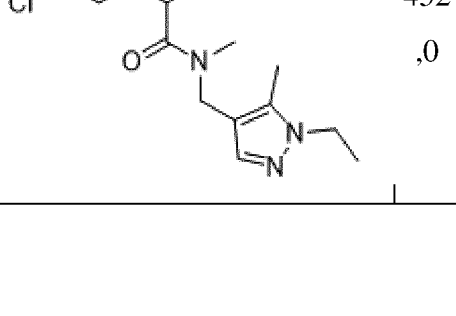
116	 477,0	477,2	3,4	2,9	1,9	6,9
117	 613,5	613,0	0,27	3,0	2,4	4,3
118	 511,0	511,1	5,6	3,3	1,4	3,2
119	 422,9	423,1	4,5	3,3	0,69	1,3
120	 553,1	553,0	0,55	3,4	0,63	1,4
121	 626,6	626,0	0,41	3,5	3,8	0,86

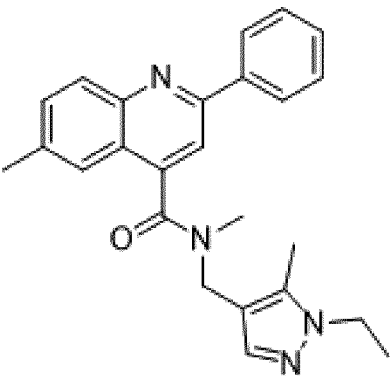
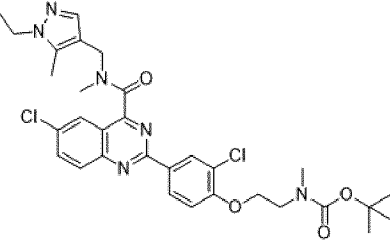
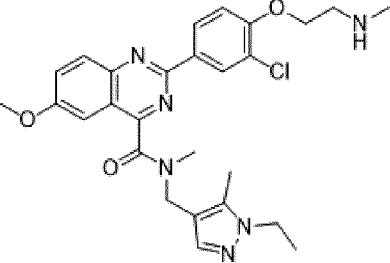
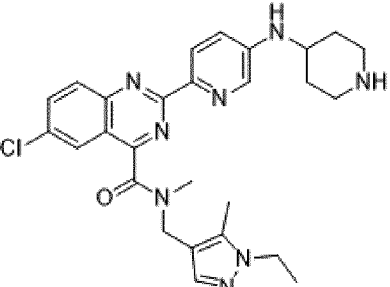
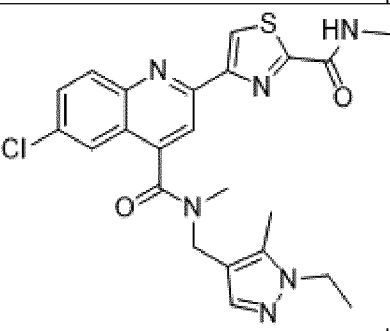
122	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1-c1ccc(OC)c(OC)c1CN2C=CN(C)C2</chem> 537,0	537,0	4,5	3,6	2,1	4,3
123	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1-c1ccc(OCCO)cn1CN2C=CN(C)C2</chem> 480,0	480,1	6,0	3,7	4,0	1,8
124	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1-c1ccc(CN2CCNCC2)c(C)c1CN2C=CN(C)C2</chem> 552,5	552,2	0,37	3,9	4,1	1,4
125	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1-c1ccc2c[nH]cn2c1CN2C=CN(C)C2</chem> 409,9	410,1	6,3	4,0	4,1	3,5
126	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(Cl)ccc3nc2c1CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1CN2C=CN(C)C2</chem> 432,9	433,1	0,98	4,3		

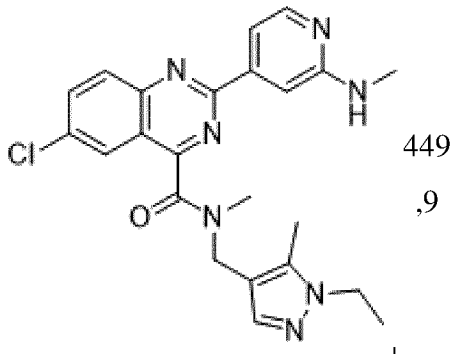
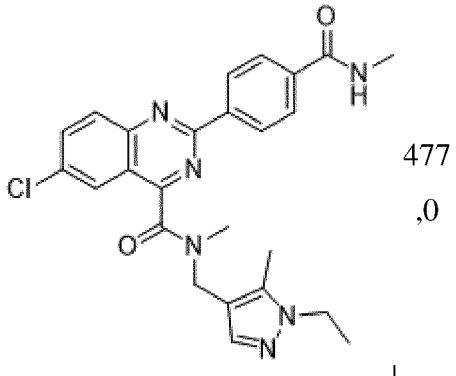
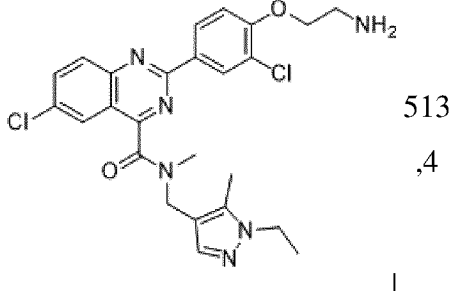
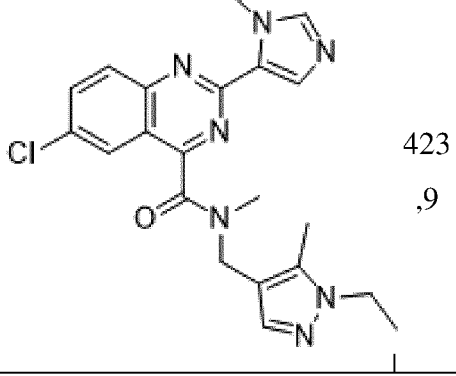
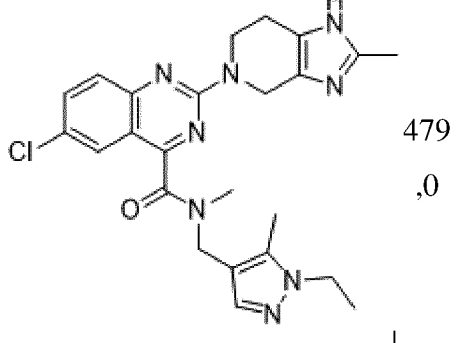
127	 623,1	623,1	12	4,4	3,5	15
128	 541,5	541,0	0,35	4,5	1,9	0,80
129	 422,9	423,0	7,4	4,6	8,3	1,4
130	 419,9	420,1	2,0	4,7	6,5	
131	 435,9	436,0	5,5	4,7	7,5	2,6

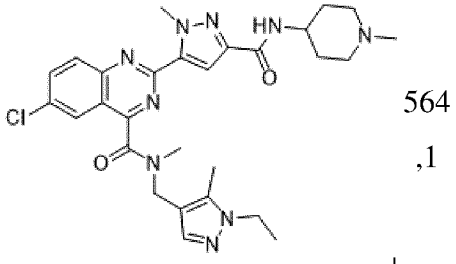
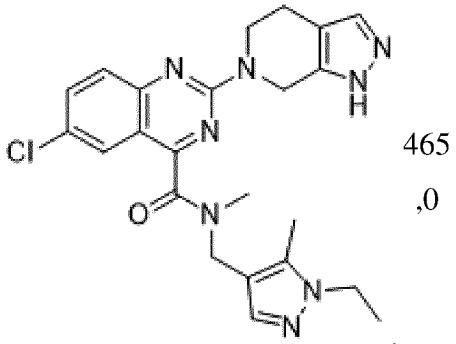
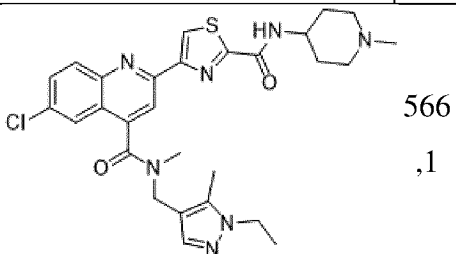
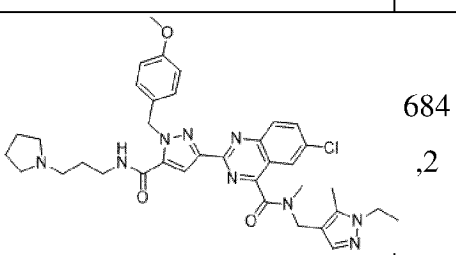
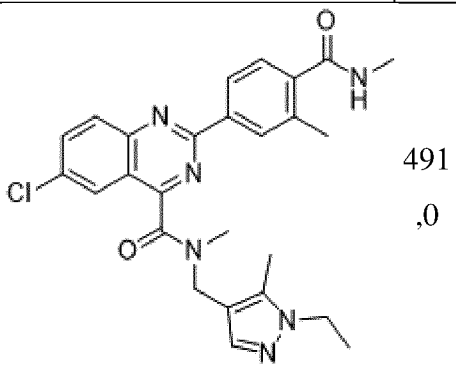
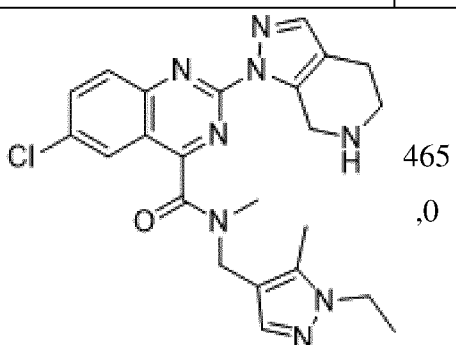
132	 467,4	467,0	0,31	4,9	2,2	
133	 460,9	461,0	0,10	4,9	5,9	0,47
134	 609,1	609,1	9,0	5,1	3,1	13
135	 478,0	478,0	7,5	5,1	6,7	7,1
136	 672,0	671,2	0,15	5,2	1,7	0,52
137	 551,0	551,2	8,3	5,3	4,7	7,8

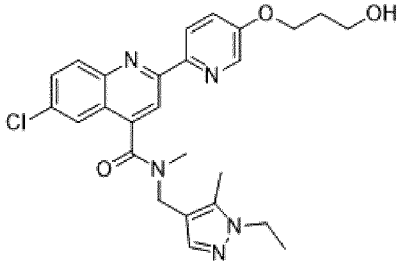
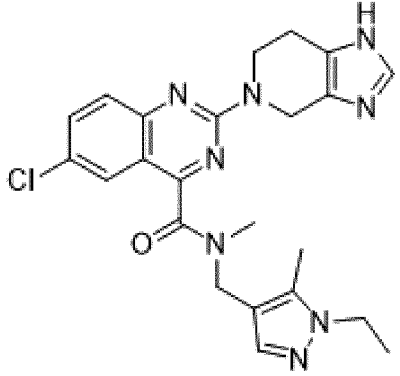
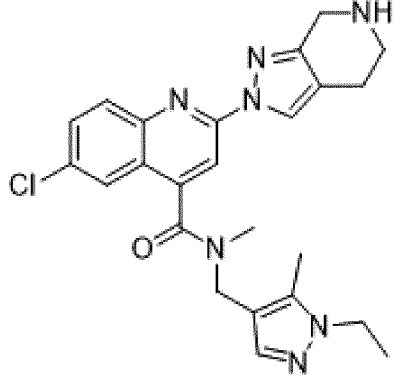
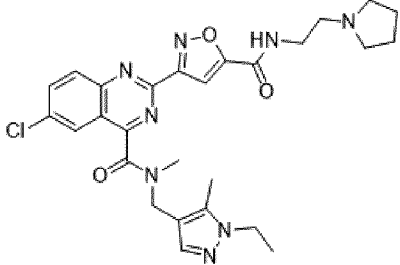
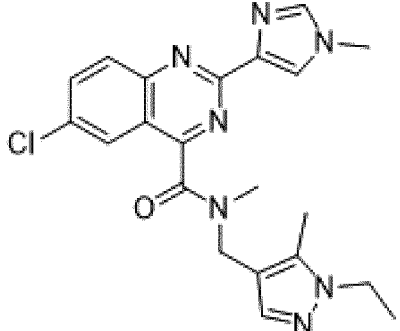
138	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C=CC(S3)CN</chem> 469,0	469,0	12	5,9	8,3	5,2
139	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C4=NNC(=O)C4=CC(OC)C5CCNCCO5</chem> 549,1	549,0	6,8	5,9	7,5	7,4
140	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C=CC=C3c4ccccc4</chem> 418,9	419,1	3,9	6,1		
141	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C=CC=C3c4ccc(NC(=O)OC(C)(C)C)cc4</chem> 535,0	535,1	7,9	6,2	5,1	3,3
142	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C=CC=C3c4cc(O)ccc4</chem> 464,0	464,2	18	6,3	7,6	10
143	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc(Cl)ccc2N3C4=NNC(=O)C4=CC(OC)C5CCNCCO5</chem> 593,1	593,3	0,13	6,4	4,3	8,1

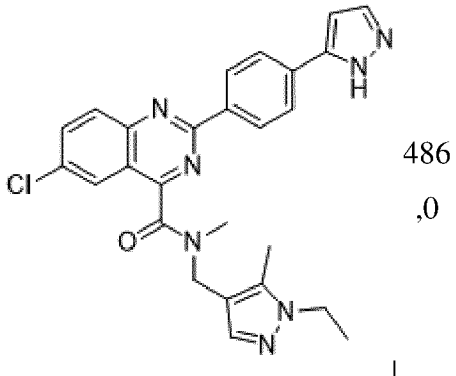
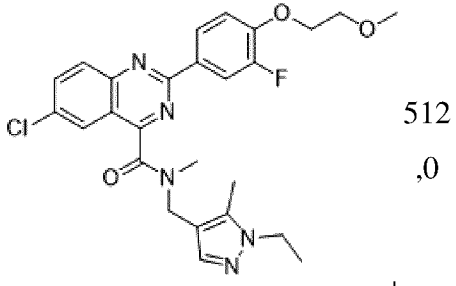
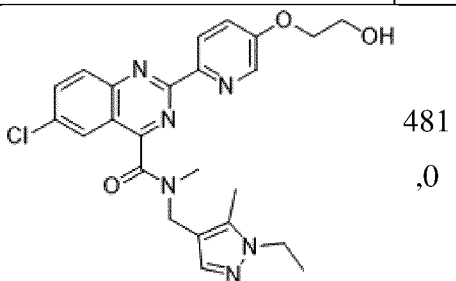
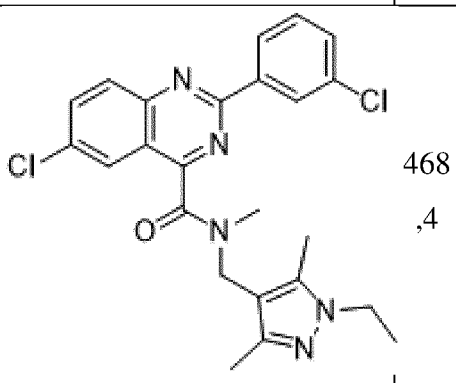
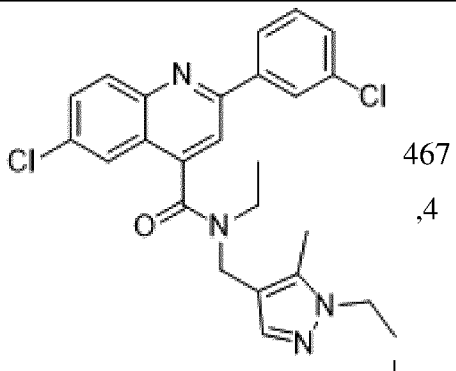
144	 481,0	481,1	5,4	6,4	3,3	8,9
145	 486,0	486,0	2,8	6,5	9,9	1,9
146	 466,0	466,0	4,0	6,5	10,0	2,3
147	 607,1	607,1	0,47	7,0	3,1	7,9
148	 623,1	623,1	7,5	7,2	3,9	11
149	 452,0	452,0	14	7,8	9,2	6,7

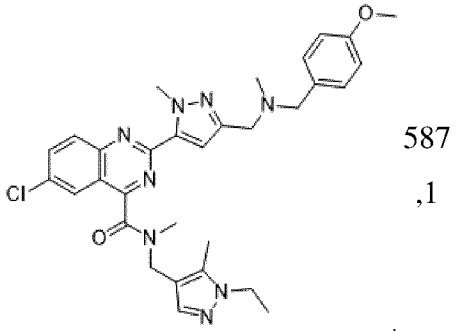
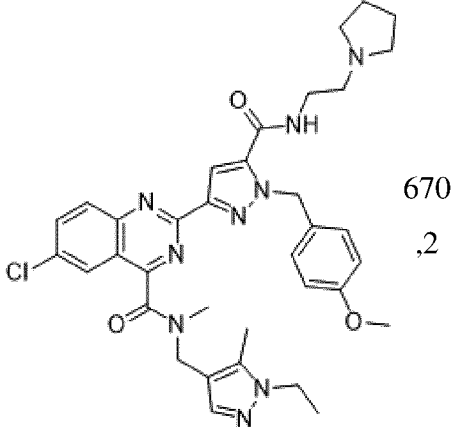
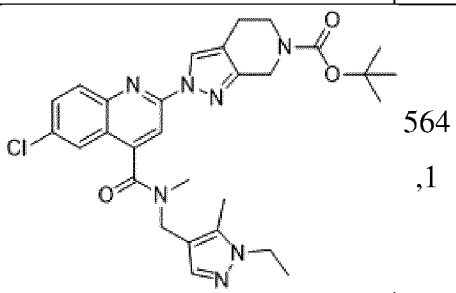
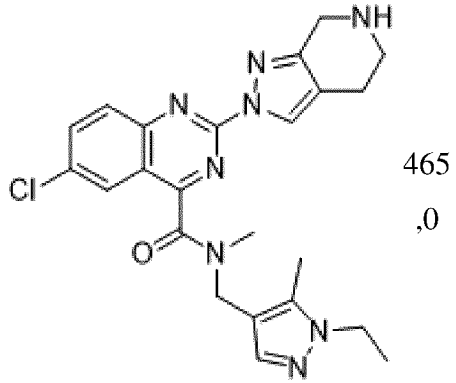
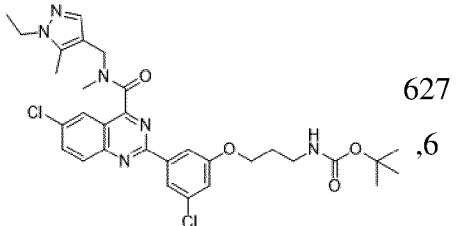
150	 <chem>CC1=CN(C)C(C1)CN(C)C(=O)c2cc3ccccc3nc2C</chem> 398,5	399,1	6,6	8,2		
151	 627,6	627,0	2,2	8,8	3,2	2,6
152	 523,0	523,0	3,6	8,9	1,6	3,6
153	 519,0	519,2	0,39	9,0	4,9	0,35
154	 483,0	483,0	16	9,1	9,9	3,3

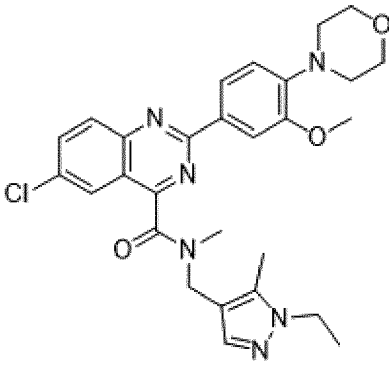
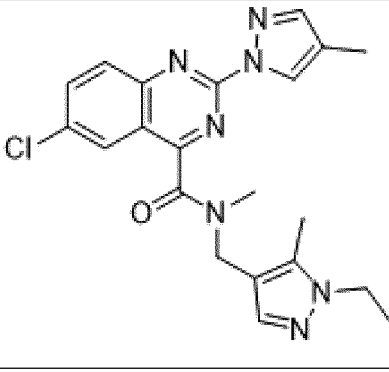
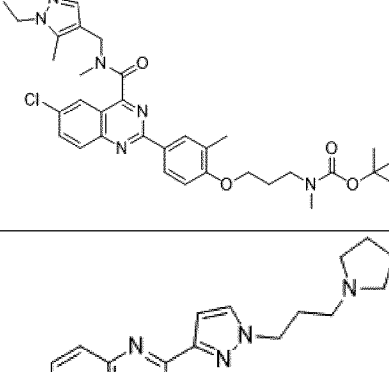
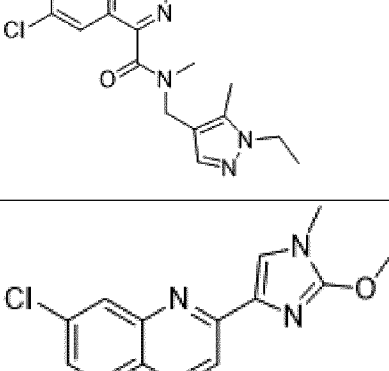
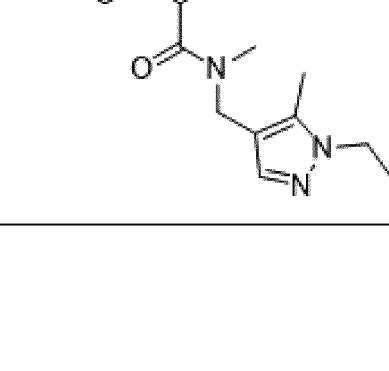
155		449,9	450,0	35	9,3	5,0	26
156		477,0	477,0	34	9,6	9,6	13
157		513,4	512,9	3,2	9,6	5,6	2,8
158		423,9	424,0	14	9,8	6,6	
159		479,0	479,1	20	10,0	10	7,7

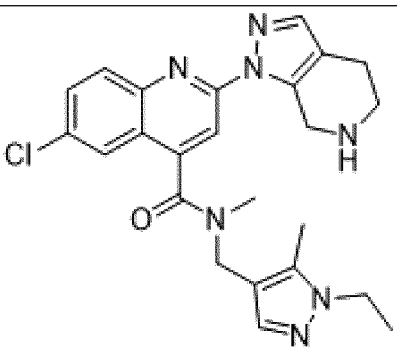
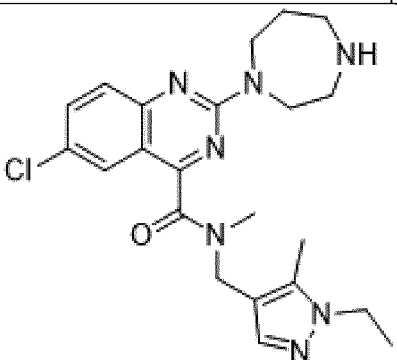
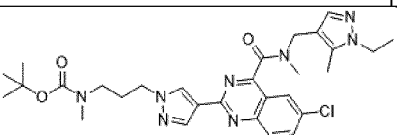
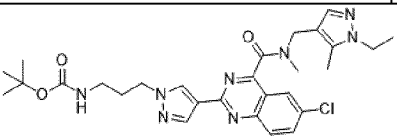
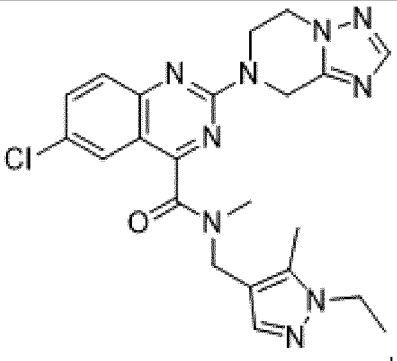
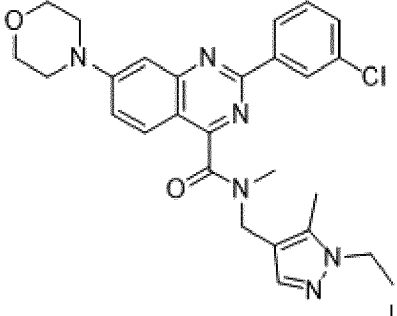
160	 564,1	564,1	32	11	5,1	20
161	 465,0	465,0	17	11	11	6,2
162	 566,1	566,0	200	12	12	200
163	 684,2	684,1	62	12	2,7	35
164	 491,0	491,1	52	13	9,8	30
165	 465,0	464,9	18	13	16	11

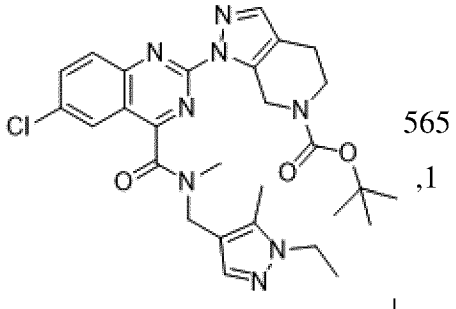
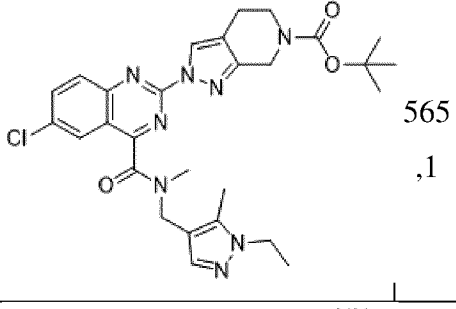
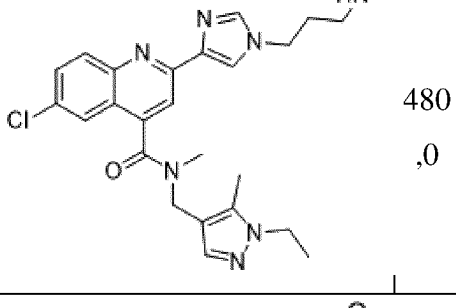
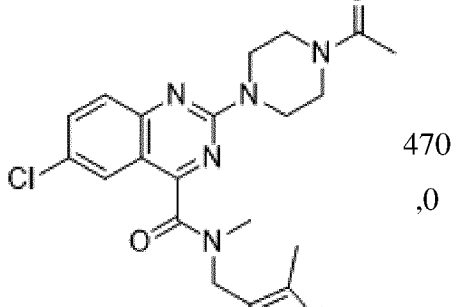
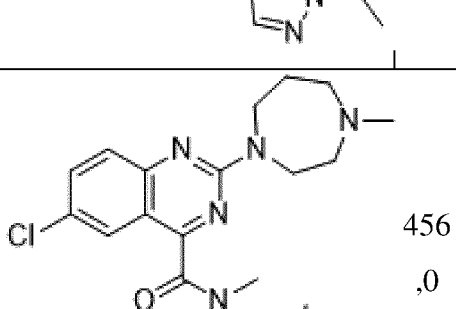
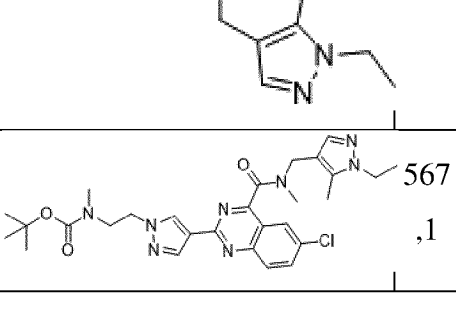
166		494,0	494,1	28	13	11	15
167		465,0	465,1	18	13	11	8,0
168		464,0	464,0	18	13	18	5,8
169		551,0	551,2	8,4	13	6,7	15
170		423,9	424,1	58	14	6,9	13

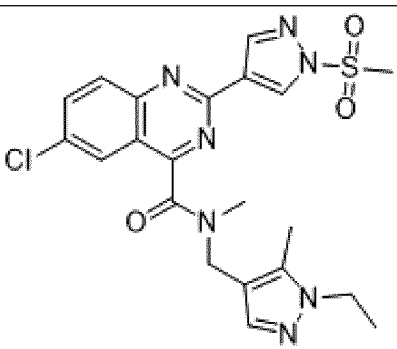
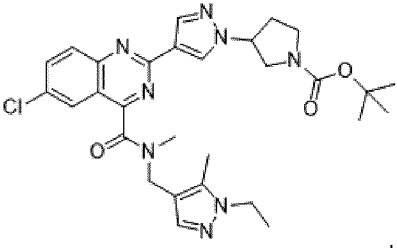
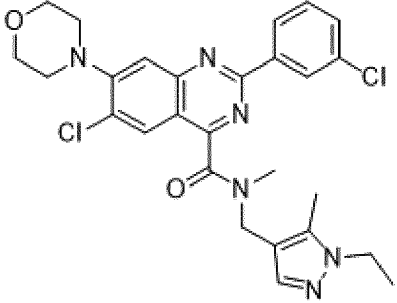
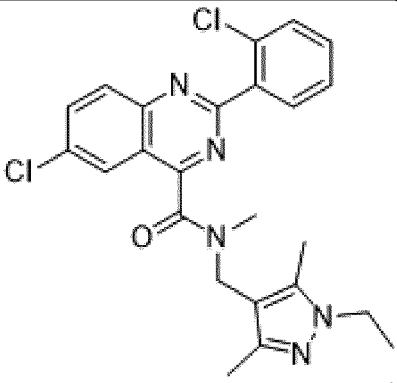
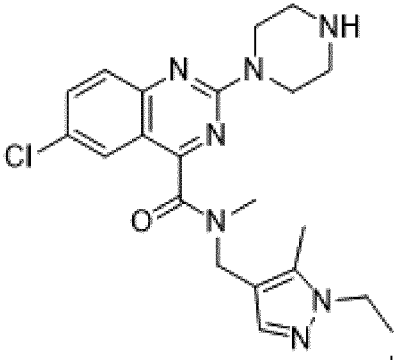
171		486,0	486,0	8,5	14	7,8	3,6
172		512,0	512,1	200	14	12	
173		481,0	481,0	17	14	11	7,8
174		468,4	467,9	27	15	11	35
175		467,4	467,1	5,3	15	9,4	

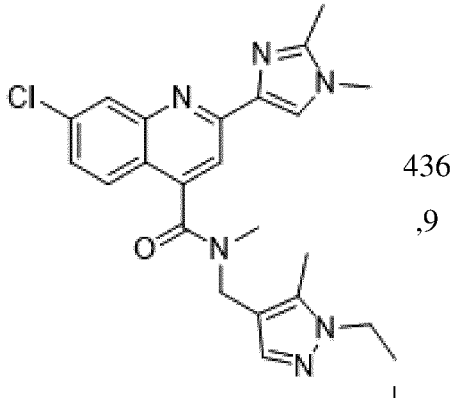
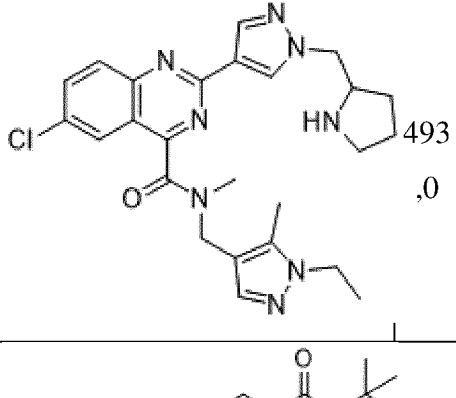
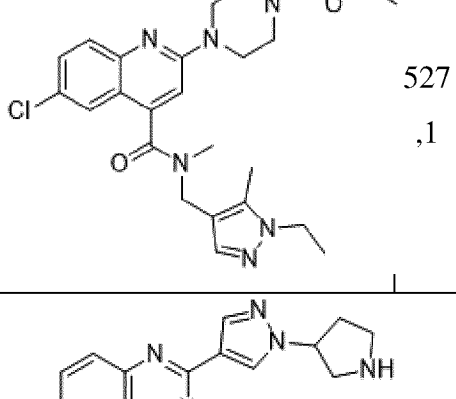
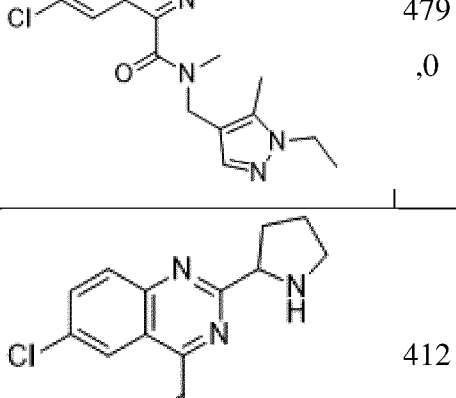
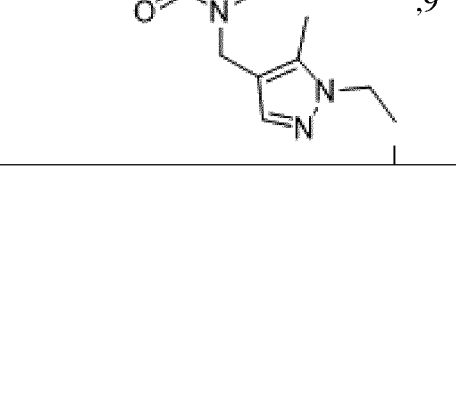
176		587,1	587,1	86	16	8,2	44
177		670,2	670,0	54	16	3,4	44
178		564,1	564,1	200	17	4,8	200
179		465,0	465,0	115	18	20	55
180		627,6	626,9	200	19	20	200

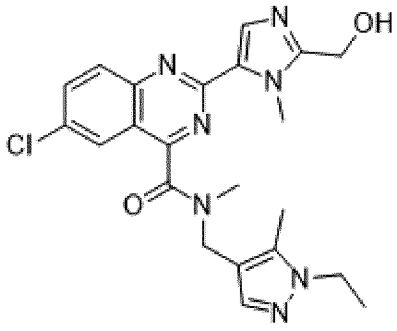
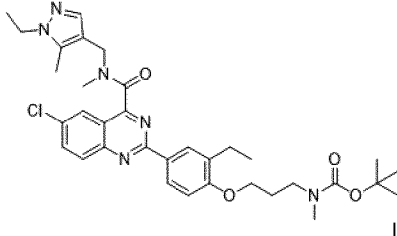
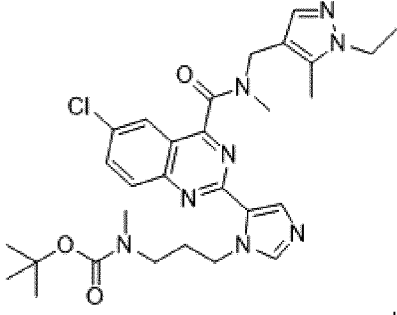
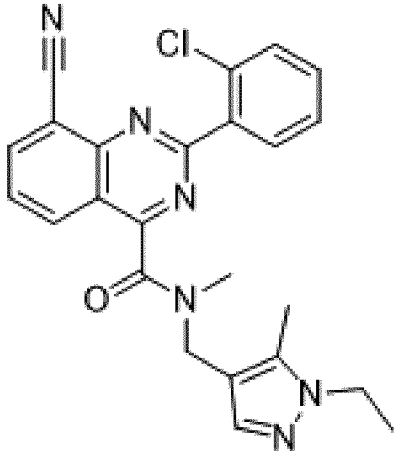
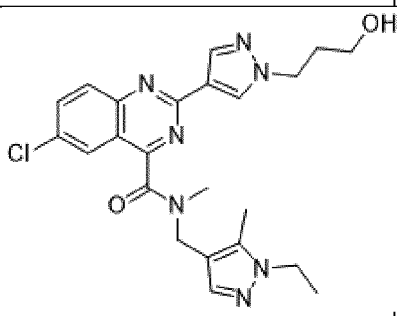
181		535,0	535,1	21	19	7,3	16
182		423,9	424,1	70	19	7,8	19
183		621,2	621,0	18	20	8,7	42
184		521,1	521,0	200	20	15	163
185		452,9	453,0	98	20	20	56

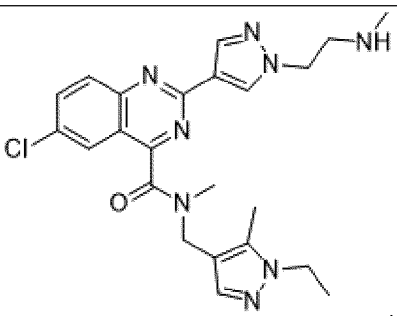
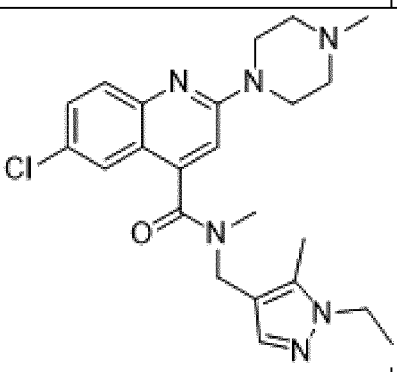
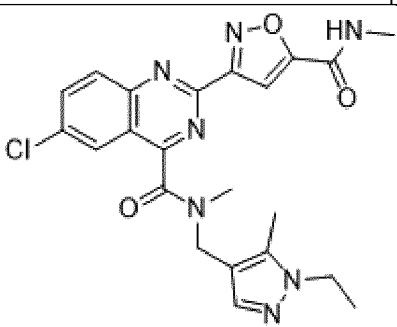
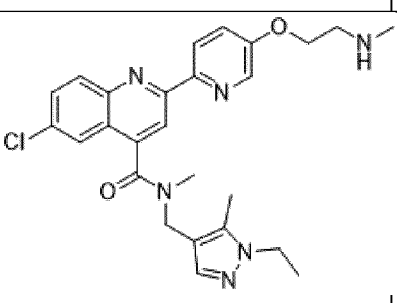
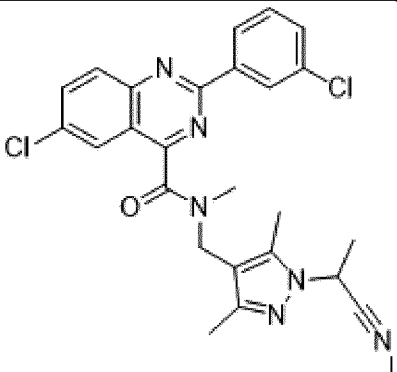
186	 464,0	464,1	114	20	7,8	64
187	 442,0	442,1	200	20		200
188	 581,1	581,1	200	20		200
189	 567,1	567,1	200	20		200
190	 465,9	466,1	200	20	20	103
191	 505,0	505,0	200	20		200

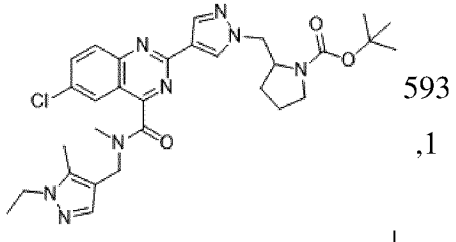
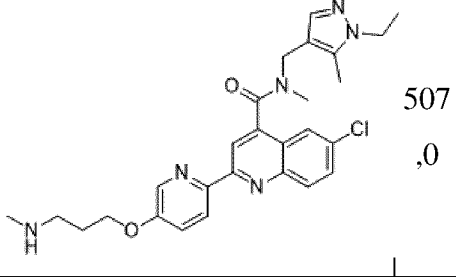
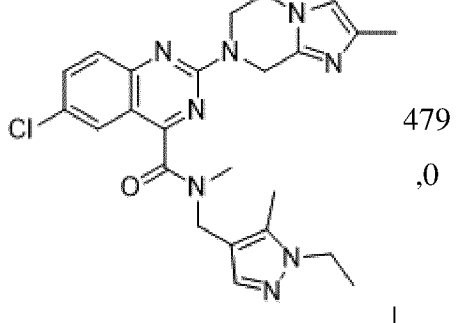
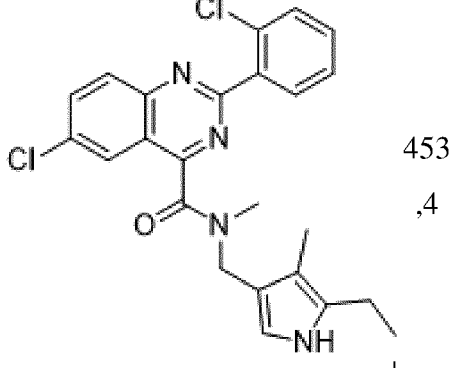
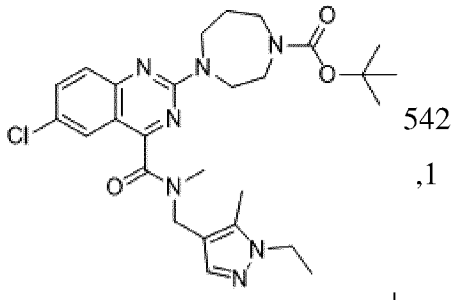
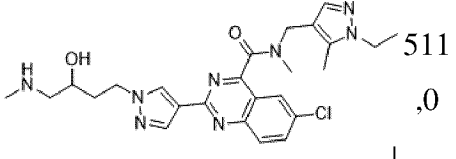
192		565,0	200	20	9,4	200
193		565,0	200	20	8,2	200
194		480,0	17	20	20	9,9
195		470,1	200	20		200
196		456,1	200	20	17	
197		567,1	200	20		

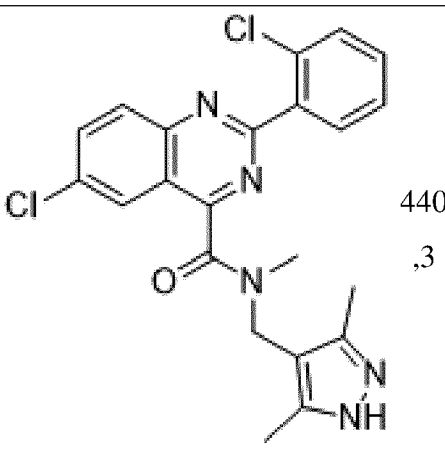
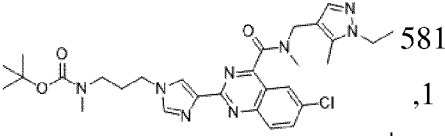
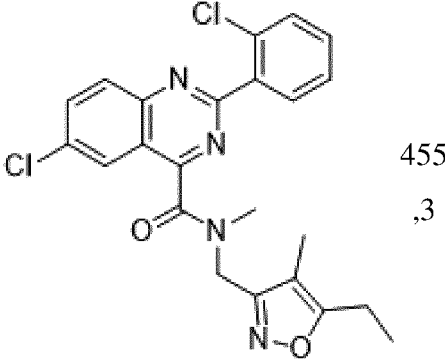
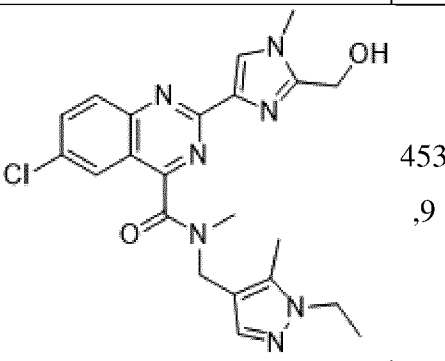
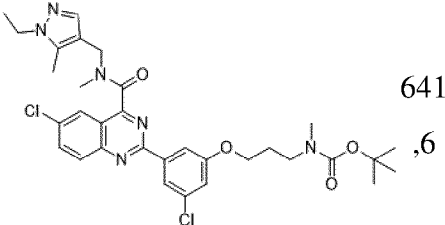
198	 <chem>CN1C=NC(C1)S(=O)(=O)C2=CN=C(N2C3=NC4=CC=C(C=C4)N=C3C(=O)N(C)CC5=C(C)N(CCN5)C6=CC=C(C=C6)Cl)C7=CC=CC=C7</chem> 488,0	488,0	75	20		
199	 <chem>CC1=CN(C1)C(C2=CC=CC=C2C(=O)OC(C)(C)C)N2C3=NC4=CC=C(C=C4)N=C3C(=O)N(C)CC5=C(C)N(CCN5)C6=CC=C(C=C6)Cl</chem> 579,1	579,1	200	20		
200	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)CC3=C(C)N(CCN3)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5C6=CC=C(C=C6)Cl</chem> 539,5	538,9	190	20		126
201	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)CC3=C(C)N(CCN3)C4=CC=C(C=C4)N=C5C(=C(C=C5)Cl)N=C6C(=O)N(C)CC7=C(C)N(CCN7)C8=CC=C(C=C8)Cl</chem> 468,4	467,9	200	20		200
202	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)CC3=C(C)N(CCN3)C4=CC=C(C=C4)N=C5C(=C(C=C5)N6CCNCC6)N=C6C(=O)N(C)CC7=C(C)N(CCN7)C8=CC=C(C=C8)Cl</chem> 427,9	428,1	200	20		175

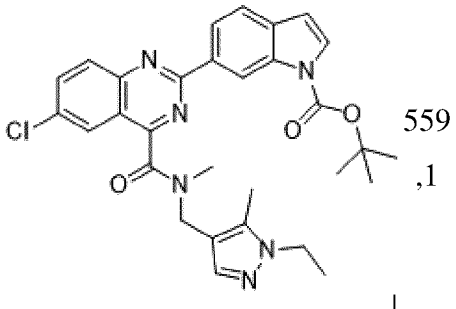
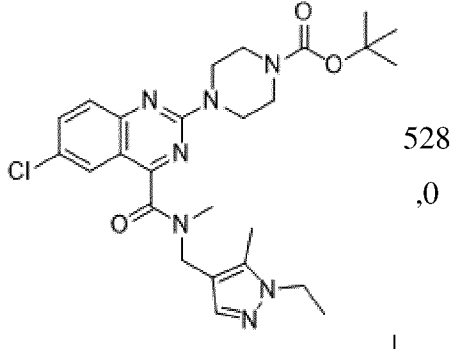
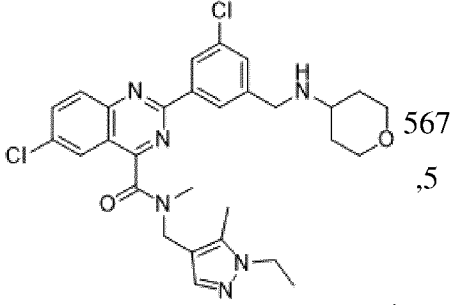
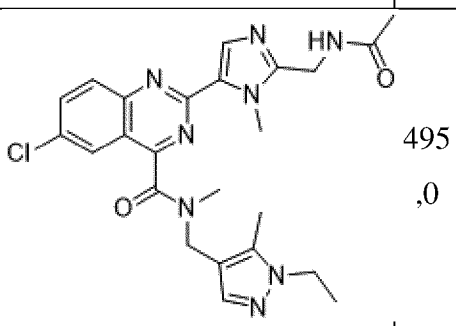
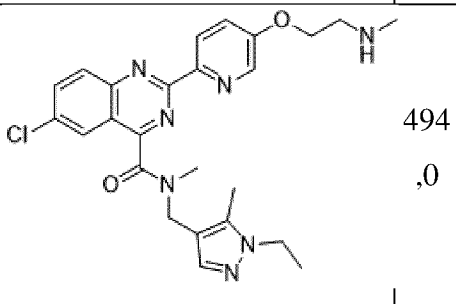
203	 <chem>CN1C=CN(C)C1CCN(C)C(=O)c2cc3cc(Cl)ccc3nc2C4=CN(C)C=C4</chem> 436,9	437,0	200	20		
204	 <chem>CN1C=CN(C)C1CCN(C)C(=O)c2cc3cc(Cl)ccc3nc2C4=CN(C)C=C4C5=CN(C)CCN5</chem> 493,0	493,1	200	20		
205	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc3cc(Cl)ccc3nc2C4=CN(C)C=C4)CCN(C)C(=O)c5cc6cc(Cl)ccc6nc5</chem> 527,1	527,1	200	20		
206	 <chem>CN1C=CN(C)C1CCN(C)C(=O)c2cc3cc(Cl)ccc3nc2C4=CN(C)C=C4C5=CN(C)CCN5</chem> 479,0	479,1	192	20		
207	 <chem>CN1C=CN(C)C1CCN(C)C(=O)c2cc3cc(Cl)ccc3nc2C4=CN(C)C=C4C5=CN(C)CCN5</chem> 412,9	413,0	200	20		

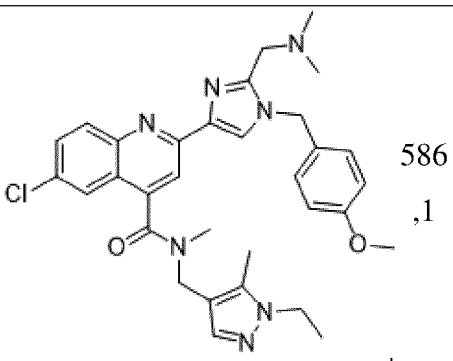
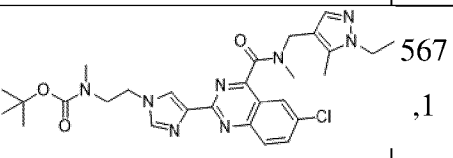
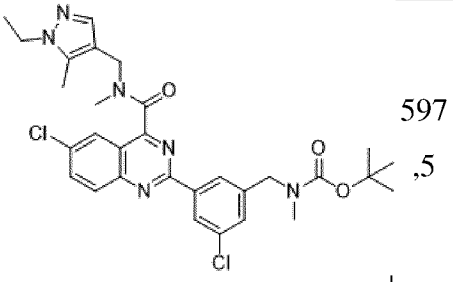
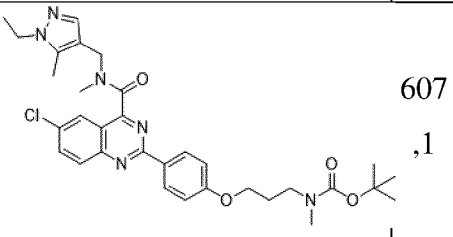
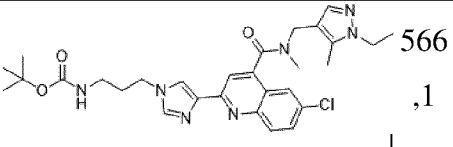
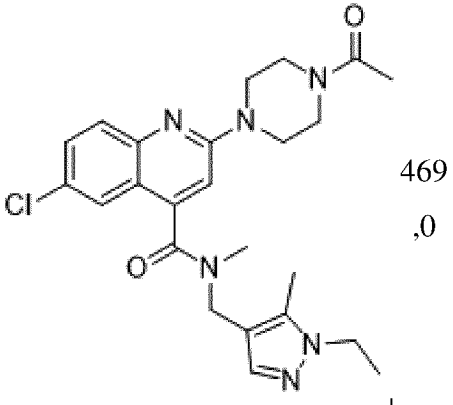
208		453,9	453,9	50	20	20	36
209		635,2	635,3	200	20	8,8	200
210		581,1	581,1	151	20	20	98
211		444,9	445,0	32	20	15	17
212		468,0	468,0	96	20		

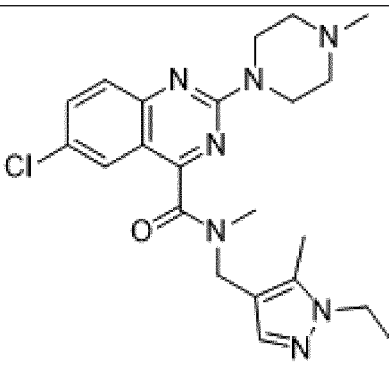
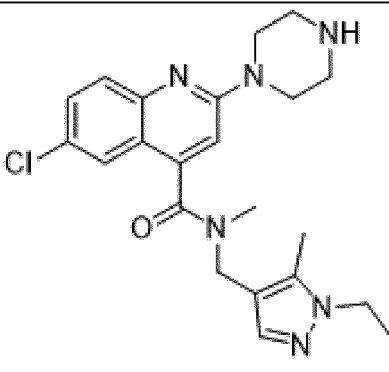
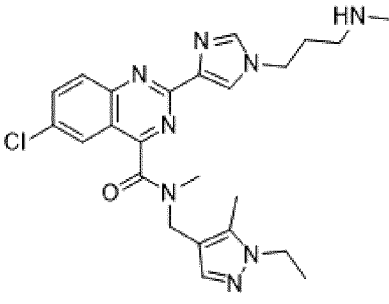
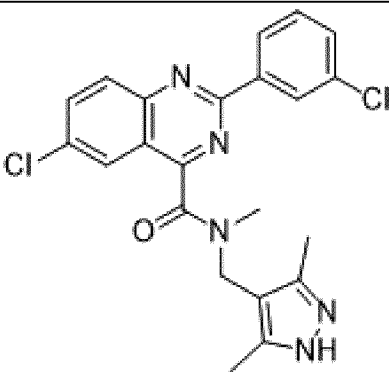
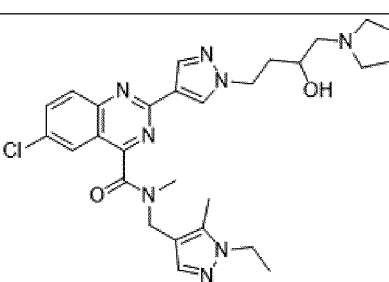
213		467,0	467,1	135	20		
214		441,0	441,1	200	20		
215		467,9	468,2	#DIV/0!	20		41
216		493,0	493,0	200	20	20	200
217		493,4	493,0	200	20	20	200

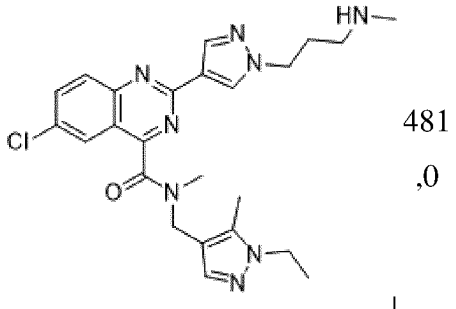
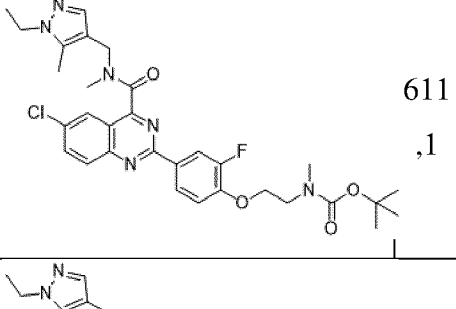
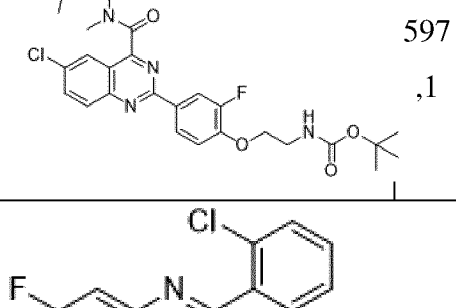
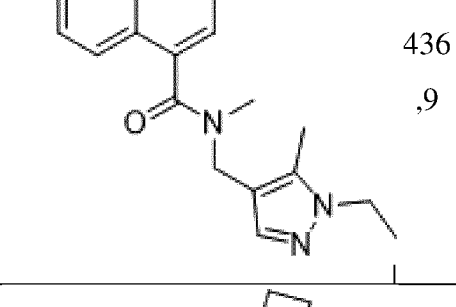
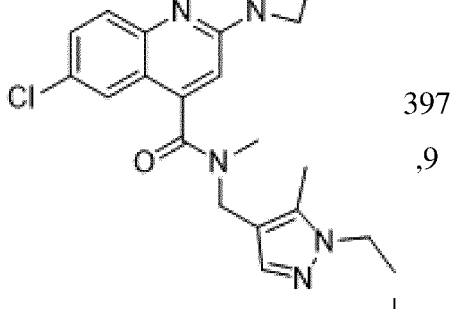
218		593,1	593,1	200	20		
219		507,0	507,1	200	20	20	200
220		479,0	479,0	141	20	20	100
221		453,4	453,1	200	20	10	200
222		542,1	542,1	200	20	20	200
223		511,0	511,1	200	20		

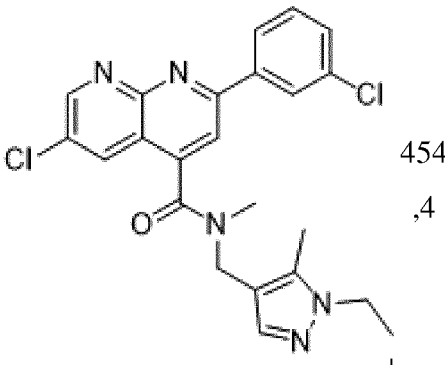
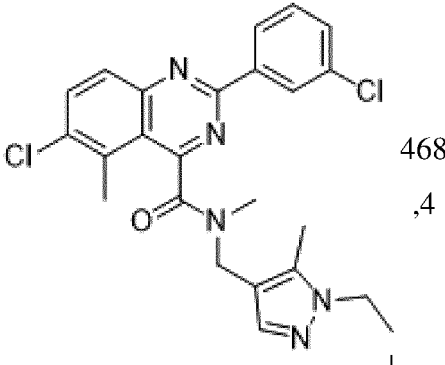
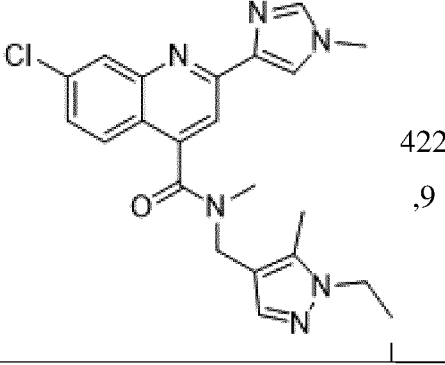
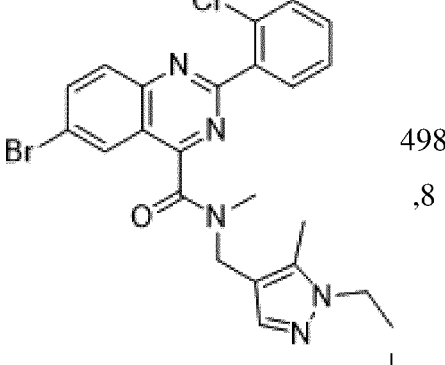
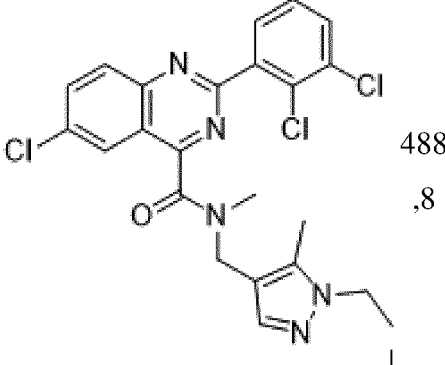
229	 440,3	439,9	200	20	20	200
230	 581,1	581,1	200	20	20	200
231	 455,3	454,9	76	20		
232	 453,9	453,9	50	20	20	48
233	 641,6	641,0	200	20	20	200

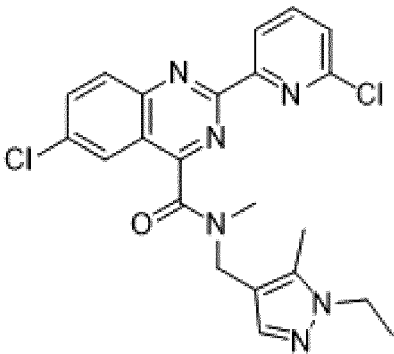
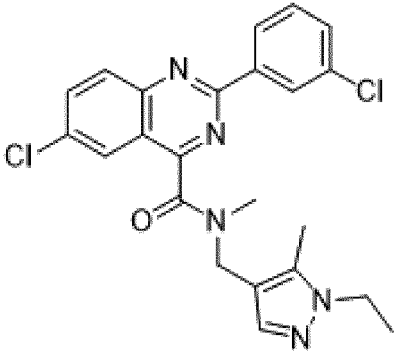
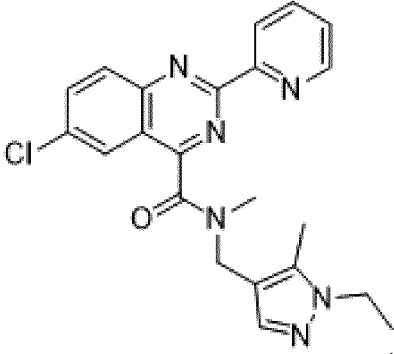
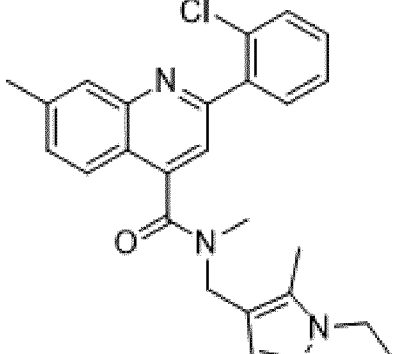
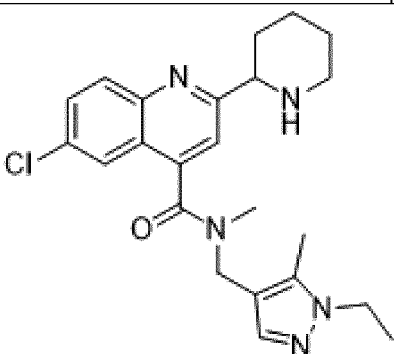
234		559,0	200	20		200
235		528,0	200	20		
236		567,2	#DIV/0!	20		13
237		495,0	#DIV/0!	20		50
238		494,0	200	20	20	200

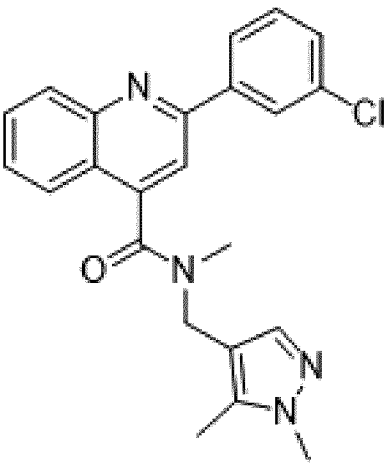
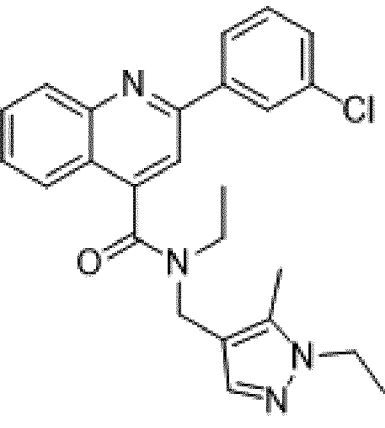
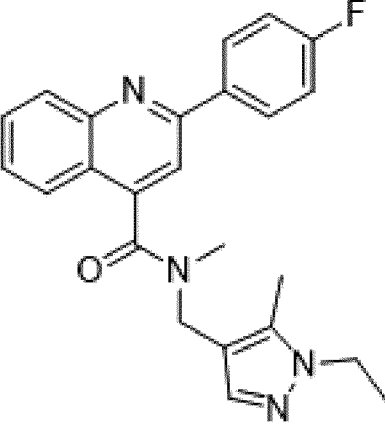
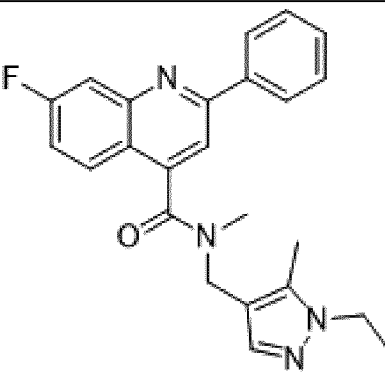
239	 586,1	586,1	200	20	20	200
240	 567,1	567,1	200	20	20	200
241	 597,5	597,0	6,9	20	19	26
242	 607,1	607,1	57	20		
243	 566,1	566,1	99	20		
244	 469,0	469,1	200	20		

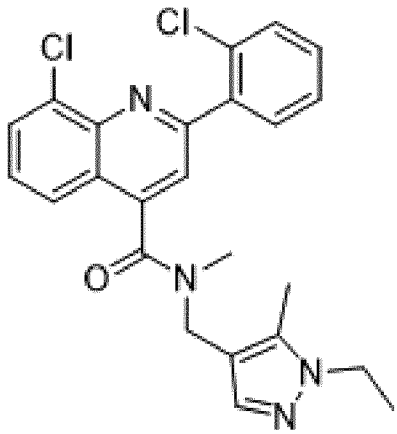
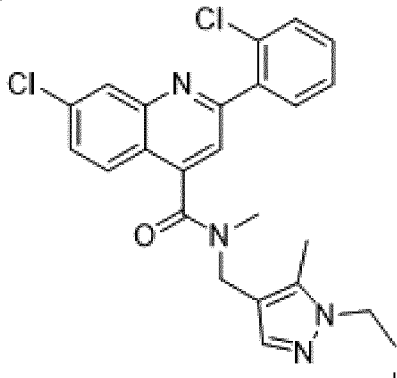
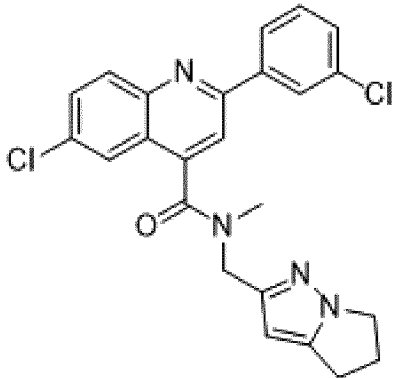
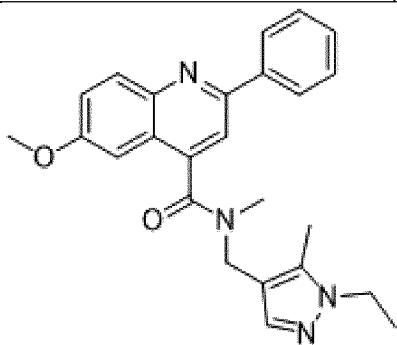
245		442,0	442,1	200	20	20	
246		426,9	427,1	200	20		
247		481,0	481,0	200	20	20	157
248		440,3	440,0	200	20	19	114
249		551,1	551,0	200	20		200

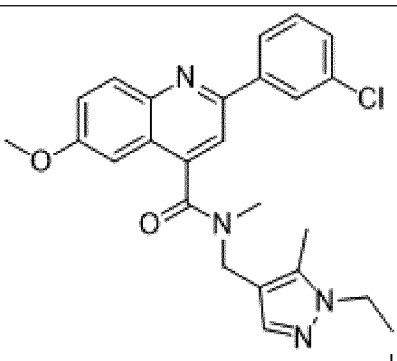
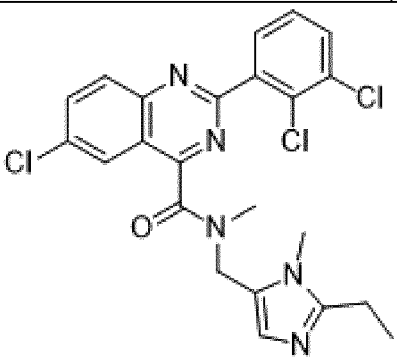
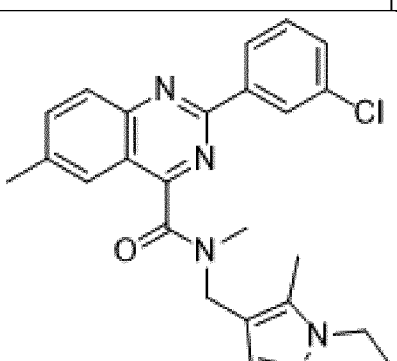
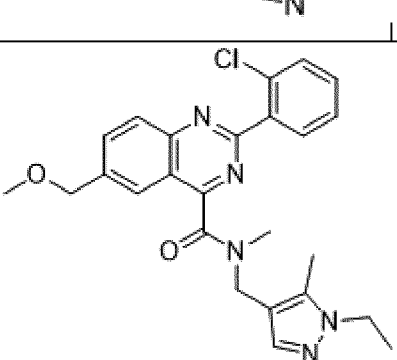
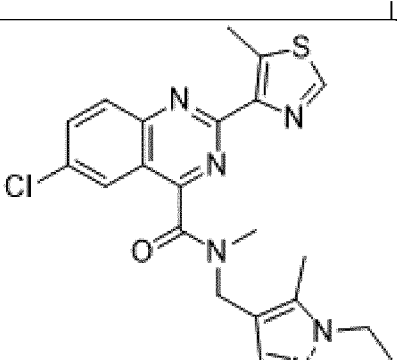
250		481,0	481,1	121	20		
251		611,1	611,1	200	20		
252		597,1	597,1	200	20		
253		436,9	437,1	90			
254		397,9	398,1	200	#DIV/0!		

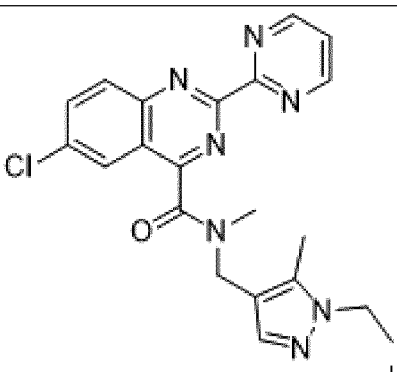
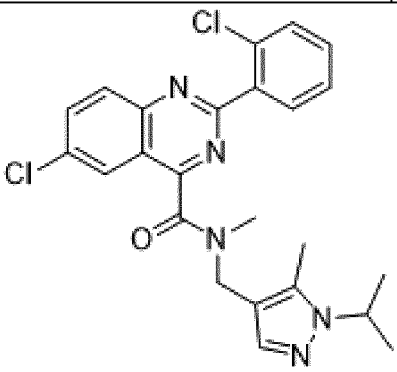
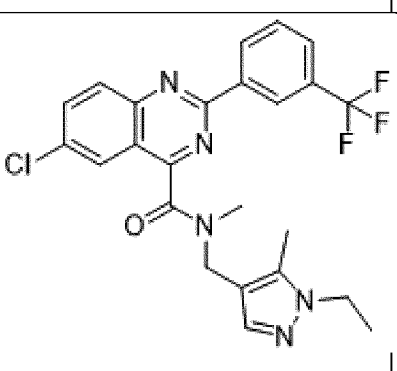
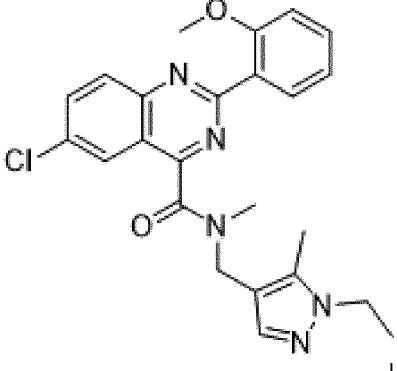
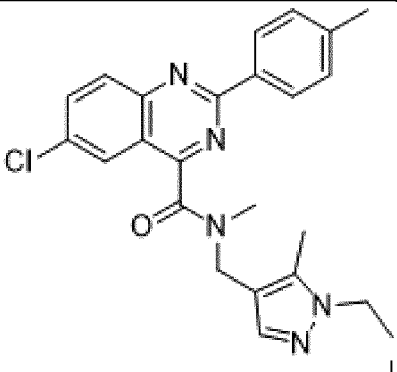
255		454,4	454,0	3,5	9,7		
256		468,4	468,1	1,4	#DIV/0!		
257		422,9	423,2	120	#DIV/0!		
258		498,8	497,9	0,0070	0,37		
259		488,8	488,0	0,0026	0,18		

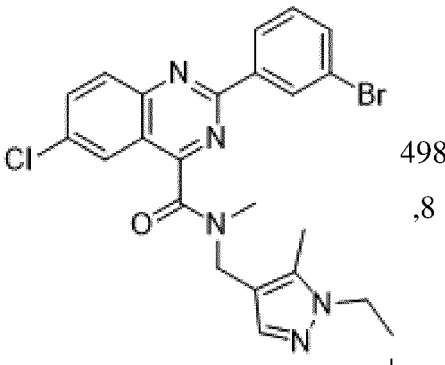
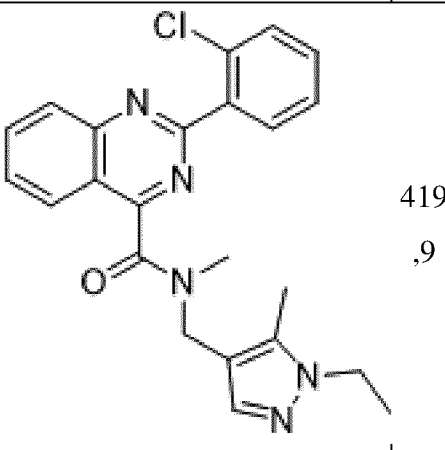
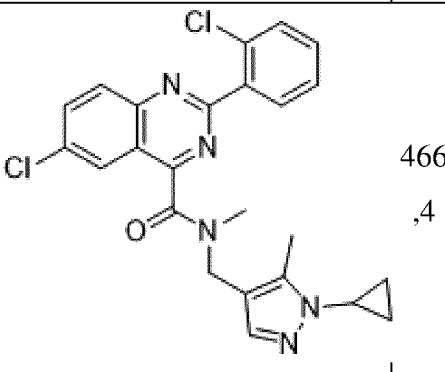
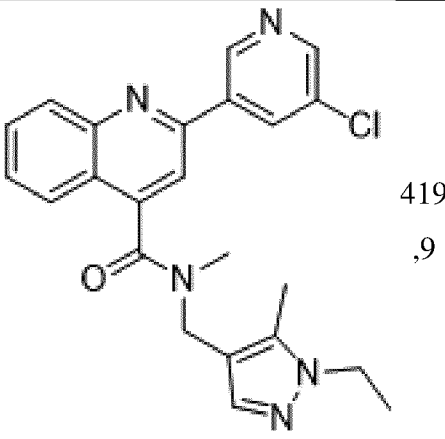
260	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4ccc(Cl)cc4</chem> 455,3	455,0	1,7	3,6		
261	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc(Cl)ccc4</chem> 454,4	454,0	0,0056	0,71		
262	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4ccccc4</chem> 420,9	421,1	5,4			
263	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc(Cl)ccc4</chem> 432,9	433,1	87			
264	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4ccncc4</chem> 426,0	426,1	200			

265	 <chem>CN1C=CN(C1)CC(=O)c2cc3ccccc3nc2-c4ccc(Cl)cc4</chem>	404 ,9	405,1	195			
266	 <chem>CCN1C=CN(C1)CC(=O)c2cc3ccccc3nc2-c4ccc(Cl)cc4</chem>	432 ,9	433,2	200			
267	 <chem>CCN1C=CN(C1)CC(=O)c2cc3ccccc3nc2-c4ccc(F)cc4</chem>	402 ,5	403,2	113			
268	 <chem>CCN1C=CN(C1)CC(=O)c2cc3cc(F)ccc3nc2-c4ccccc4</chem>	402 ,5	403,1	200			

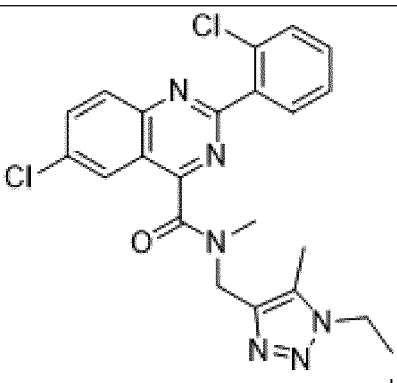
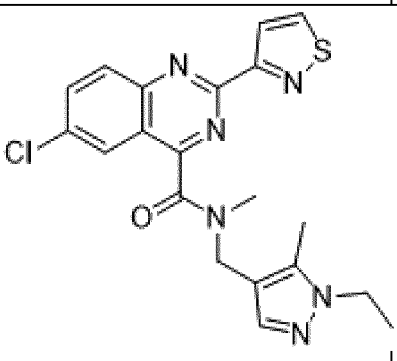
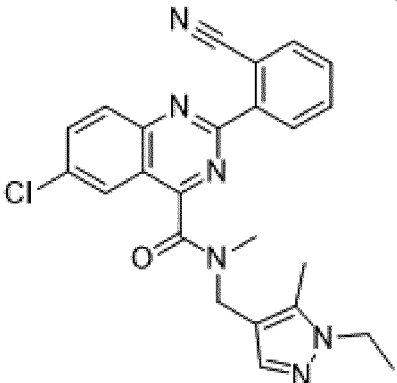
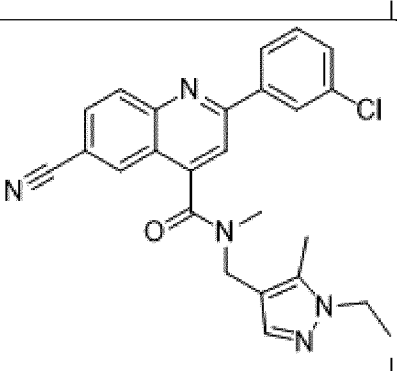
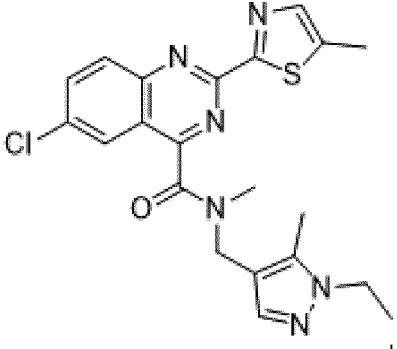
269	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)C=C4C=CC(=C4)C</chem> 453,4	453,0	26			
270	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)C=C4C=CC(=C4)C</chem> 453,4	453,0	25			
271	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)C=C4C=CC(=C4)C</chem> 451,4	451,0	14			
272	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)C=C4C=CC(=C4)C</chem> 414,5	415,1	66			

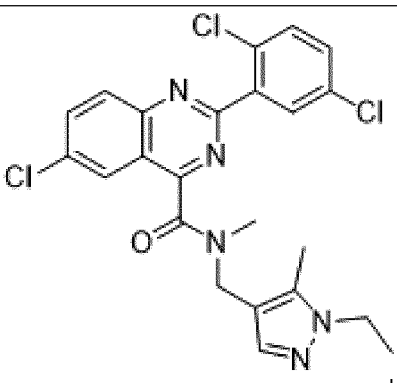
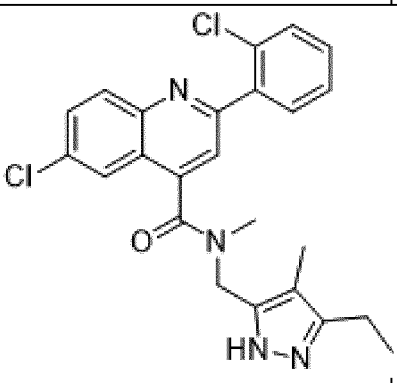
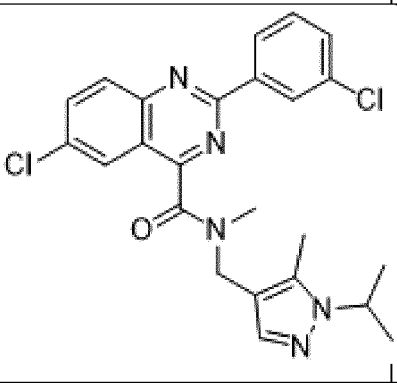
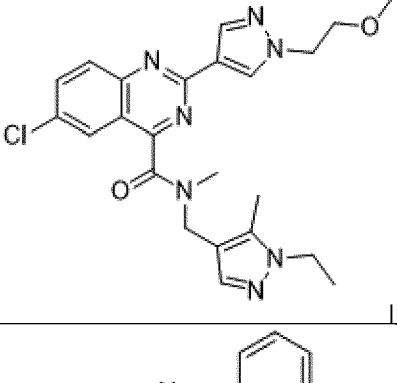
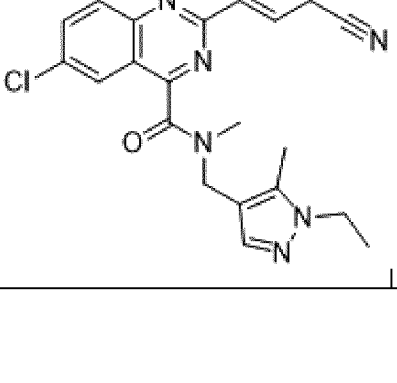
273	 448,9	449,0	19			
274	 488,8	488,1	0,0032			
275	 433,9	434,3	0,014			
276	 464,0	464,3	0,62	1,5		
277	 441,0	441,0	67			

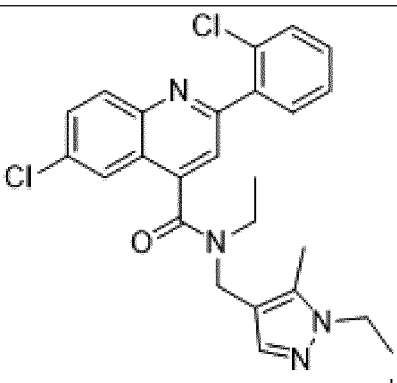
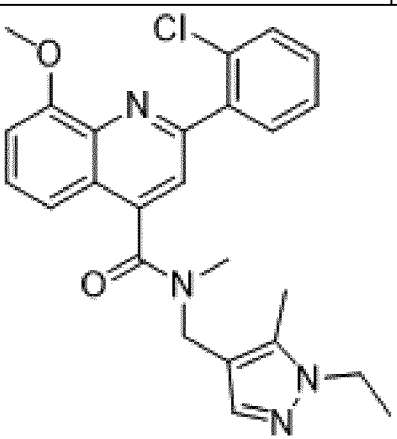
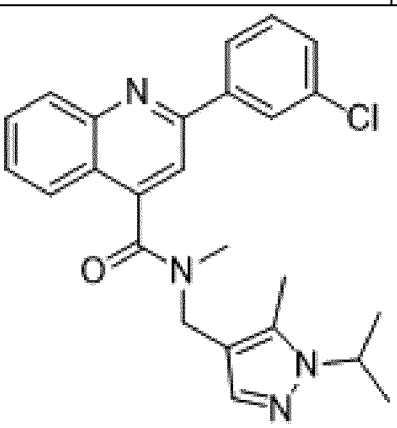
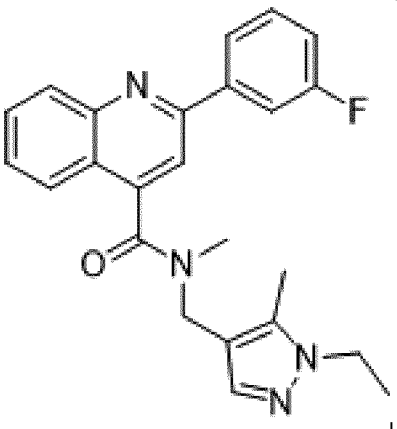
278	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2c(ncn2C3=CN=CN=C3)c(Cl)cc1CC1=CN=C(C)N1CC</chem> 421,9	422,0	132			
279	 <chem>CC1=CN=C(C)N1CCCN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5Cl)c(Cl)cc2</chem> 468,4	468,0	0,082	0,76		
280	 <chem>CC1=CN=C(C)N1CCCN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4)c(Cl)cc2</chem> 487,9	488,0	0,27	#DIV/0!		
281	 <chem>CC1=CN=C(C)N1CCCN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4OC)cc(Cl)c2</chem> 449,9	450,1	0,83	1,3		
282	 <chem>CC1=CN=C(C)N1CCCN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=C(C)C=C4)c(Cl)cc2</chem> 433,9	434,1	5,5	11		

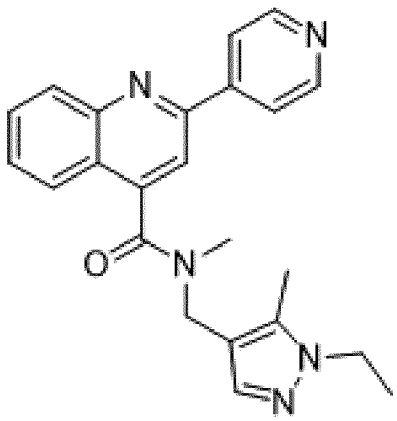
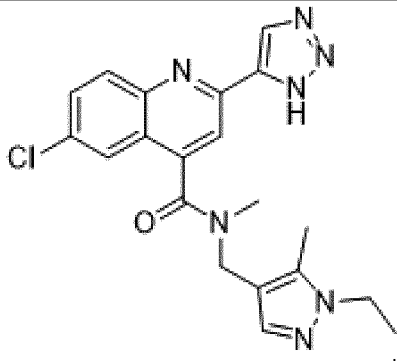
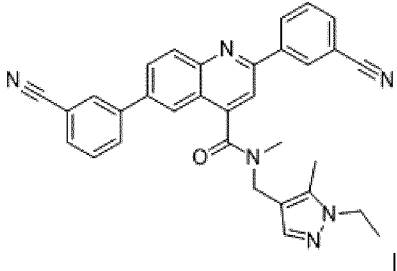
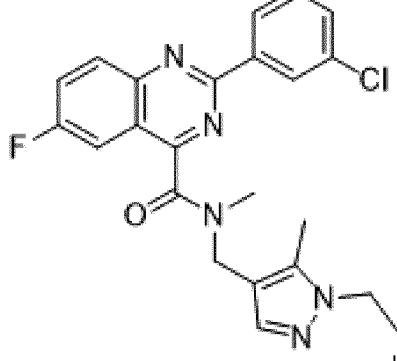
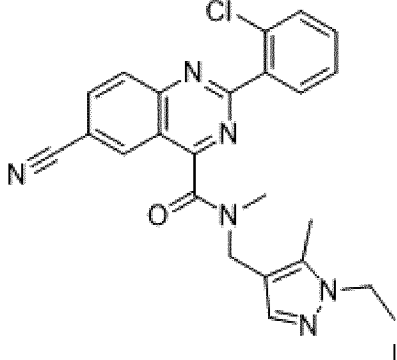
283	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2c4cc(Br)ccc4</chem> 498,8	497,9	0,00089	0,67		
284	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3ccccc3n2c4cc(Cl)ccc4</chem> 419,9	420,1	13	15	8,5	
285	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2c4cc(Cl)ccc4</chem> 466,4	466,0	4,2	2,7		
286	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3ccccc3n2c4cc(Cl)ccn4</chem> 419,9	420,2	200			

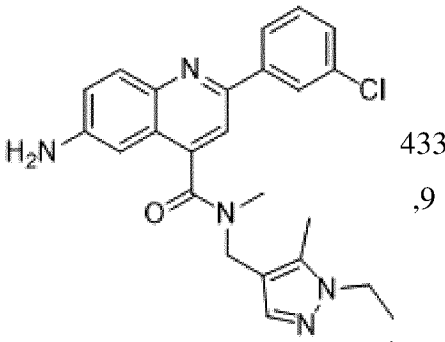
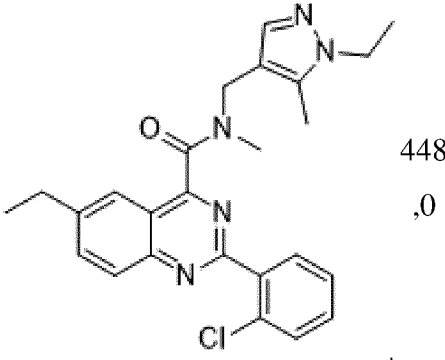
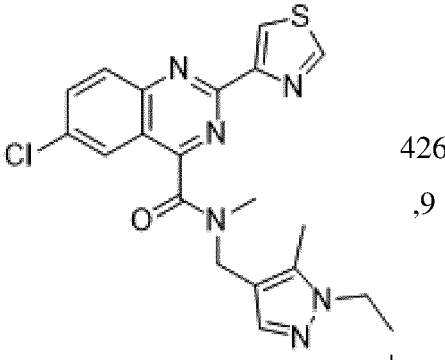
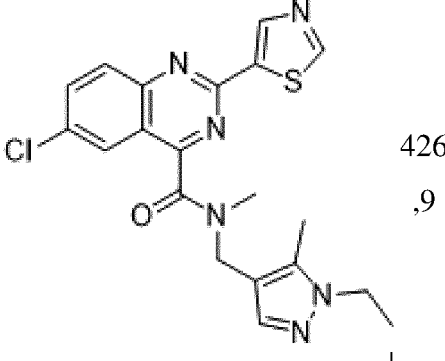
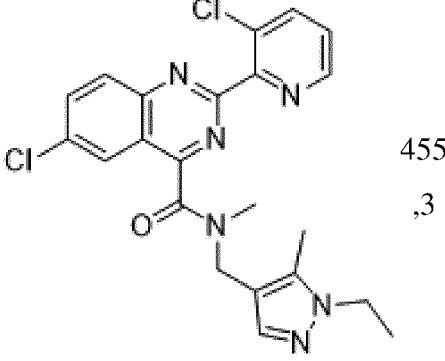
287	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2nc1C3=CC=C4C(=C3)N5CCCCC4N5</chem>	465,4	465,0	200			
288	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2nc1C3=CC=C4C(=C3)N5CCCC4N5CO</chem>	463,0	463,1	0,81			
289	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2nc1C3=CC=C4C(=C3)N5CCCC4N5</chem>	422,9	423,1	26			
290	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2nc1C3=CC=C4C(=C3)N5CCCC4N5</chem>	461,4	461,0	7,6	14		
291	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2nc1C3=CC=C4C(=C3)N5CCCC4N5</chem>	454,4	454,2	89			

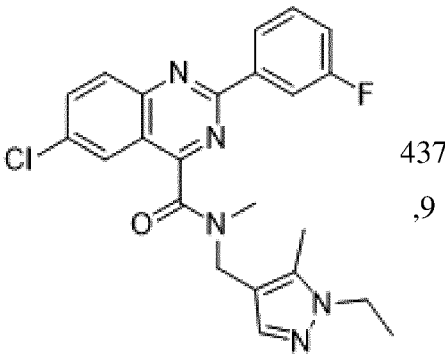
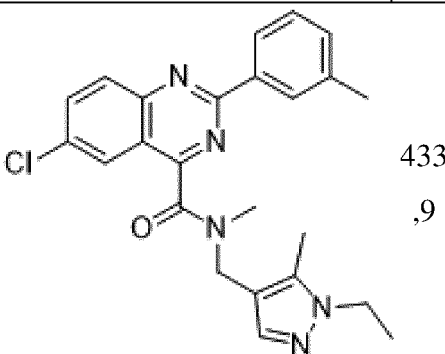
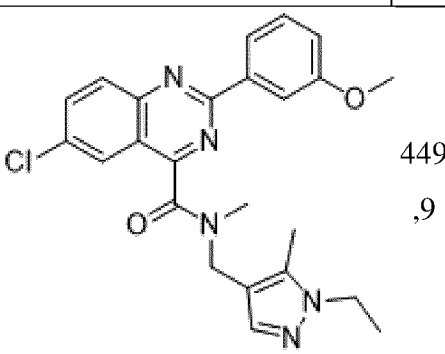
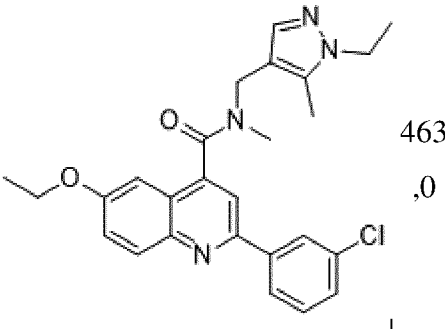
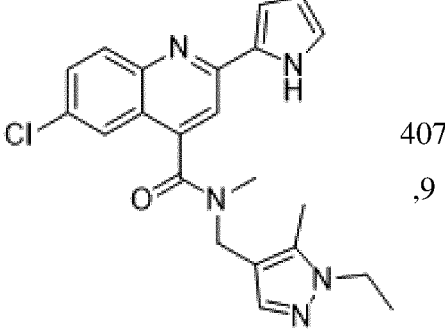
292	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)cc(Cl)c3n2</chem> 455,3	455,2	50	#DIV/0!		
293	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)cc(Cl)c3n2c4ccsc4</chem> 426,9	427,2	10	5,6		
294	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)cc(Cl)c3n2c4cc(C#N)cc4</chem> 444,9	445,0	0,22	0,57		
295	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)cc(Cl)c3n2c4ccc(C#N)cc4</chem> 443,9	444,1	200			
296	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)cc(Cl)c3n2c4cc5ncc(C)s5n4</chem> 441,0	441,0	18			

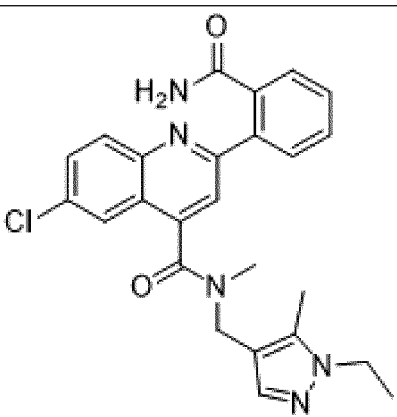
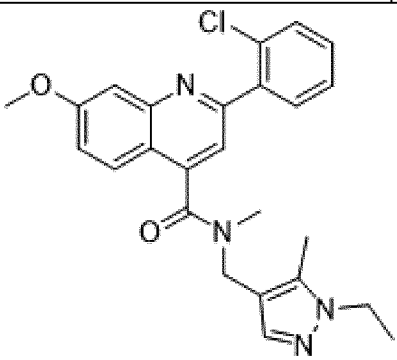
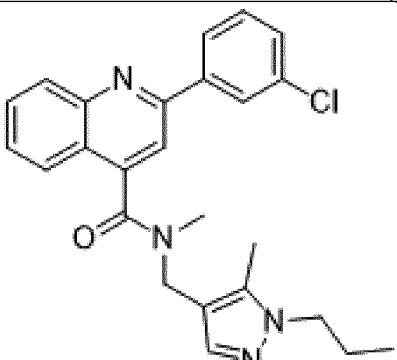
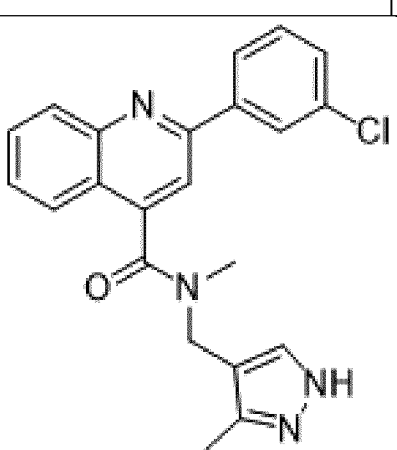
297	 <chem>CN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc(Cl)ccc4</chem> 488,8	488,0	1,8	3,2		
298	 <chem>CC1=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc(Cl)ccc4</chem> 453,4	453,0	31			
299	 <chem>CC(C)N1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc(Cl)ccc4</chem> 468,4	468,0	0,0028	0,61		
300	 <chem>CCN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4cc5cnc(COCC)cn5</chem> 468,0	468,1	200			
301	 <chem>CCN1C=CN(C1)CCN(C)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3nc2c4ccc(C#N)cc4</chem> 444,9	445,1	2,0	3,9		

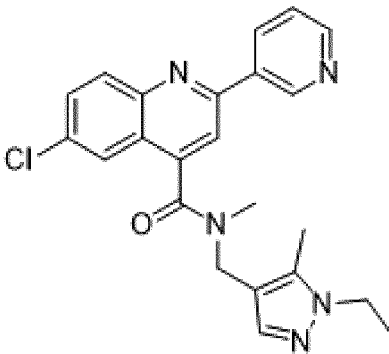
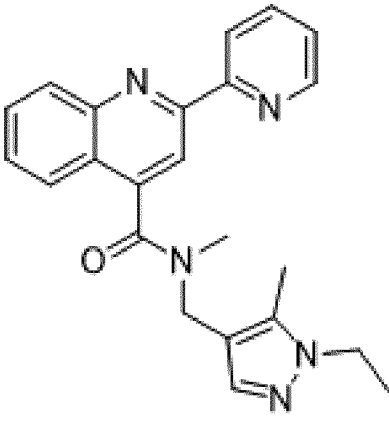
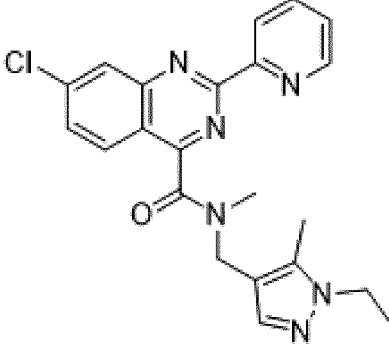
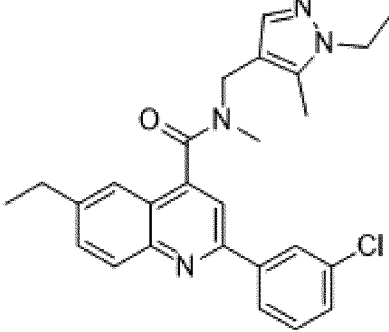
302	 <chem>CCN1C=CN(C1)CCN(C(=O)c2cc3cc(Cl)cc(Cl)c3nc2-c4cc(Cl)ccc4)c5ccccc5</chem> 467,4	467,0	2,5	8,9		
303	 <chem>CCN1C=CN(C1)CCN(C(=O)c2cc3cc(Cl)cc(Cl)c3nc2-c4cc(Cl)ccc4)c5ccccc5</chem> 448,9	449,0	200			
304	 <chem>CC(C)N1C=CN(C1)CCN(C(=O)c2cc3cc(Cl)cc(Cl)c3nc2-c4cc(Cl)ccc4)c5ccccc5</chem> 432,9	433,2	43			
305	 <chem>CCN1C=CN(C1)CCN(C(=O)c2cc3cc(Cl)cc(Cl)c3nc2-c4cc(Cl)ccc4)c5ccccc5</chem> 402,5	403,2	160			

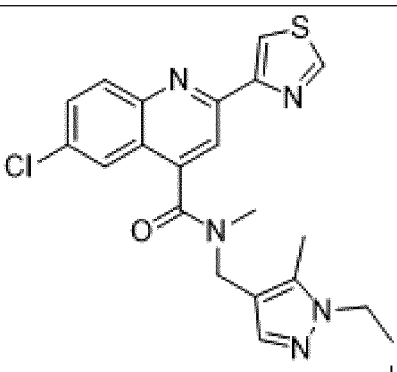
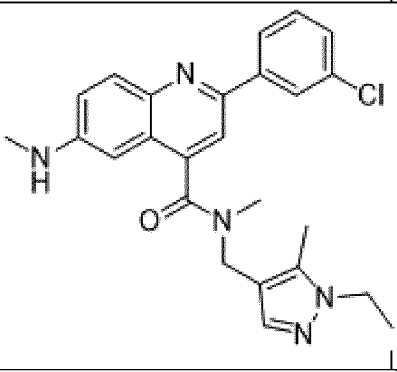
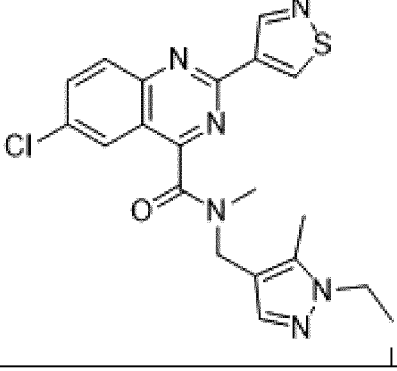
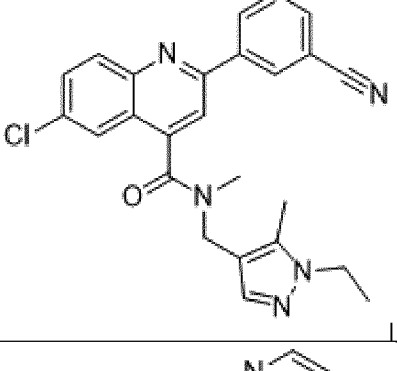
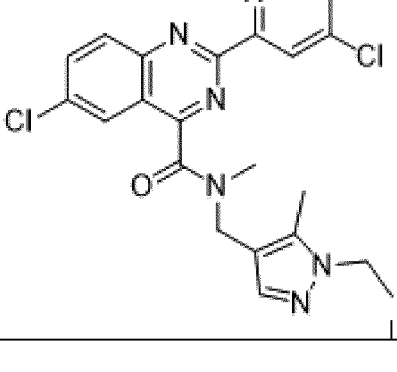
306		385,5	386,2	200			
307		409,9	410,1	#DIV/0!			8,0
308		510,6	511,3	200			
309		437,9	438,2	1,8			
310		444,9	445,0	48			

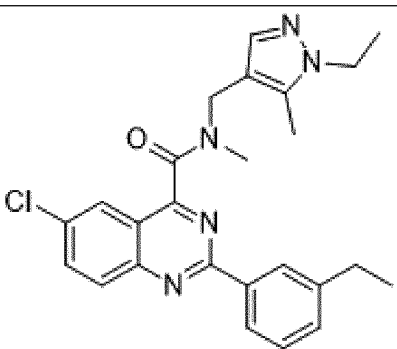
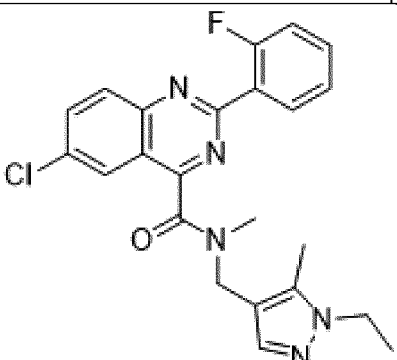
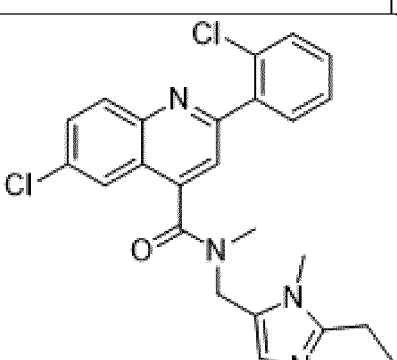
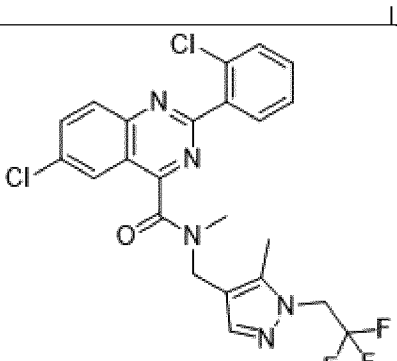
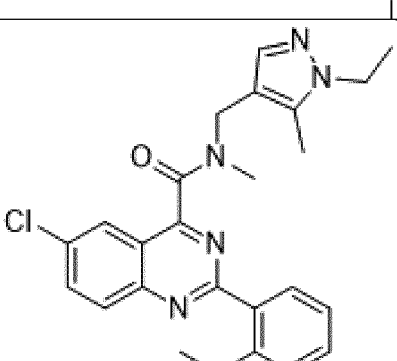
311	 <chem>CC1=CN(C)C(CN1C)CC(=O)c2cnc3cc(N)ccc3n2-c4ccc(Cl)cc4</chem> 433,9	434,1	18			
312	 <chem>CC1=CN(C)C(CN1C)CC(=O)c2cnc3ccc(CC)cc3n2-c4ccc(Cl)cc4</chem> 448,0	448,1	0,072	0,58		
313	 <chem>CC1=CN(C)C(CN1C)CC(=O)c2cnc3ccc(Cl)cc3n2-c4nnsc4</chem> 426,9	427,0	1,9	1,9		
314	 <chem>CC1=CN(C)C(CN1C)CC(=O)c2cnc3ccc(Cl)cc3n2-c4nnsc4</chem> 426,9	427,0	9,8	8,4		
315	 <chem>CC1=CN(C)C(CN1C)CC(=O)c2cnc3ccc(Cl)cc3n2-c4cc(Cl)ccn4</chem> 455,3	455,0	15			

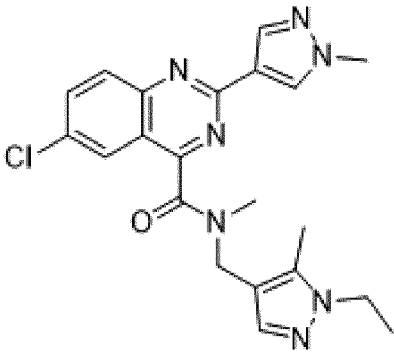
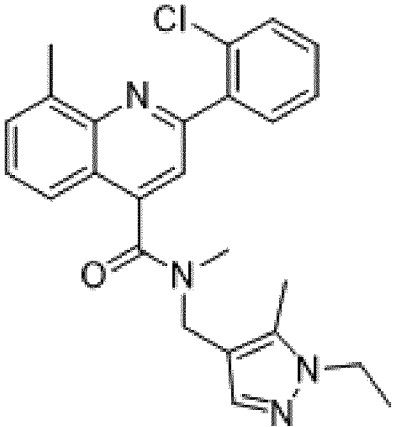
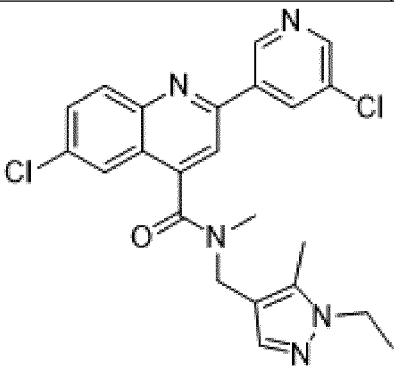
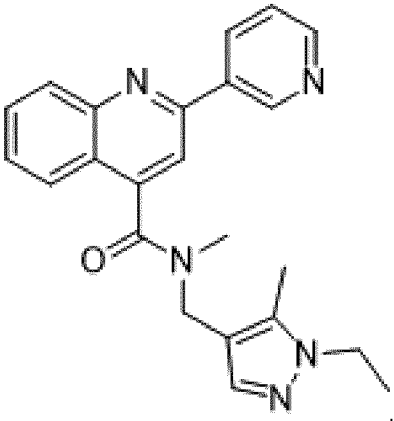
316		438,0	0,35	1,7		
317		434,1	0,23	1,5		
318		450,1	0,48	2,0		
319		463,1	120			
320		408,1	51			

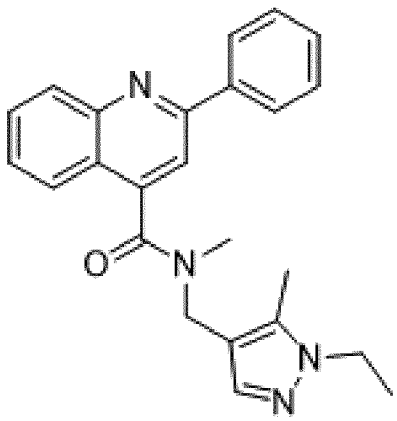
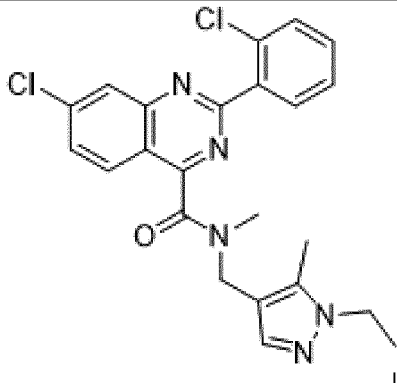
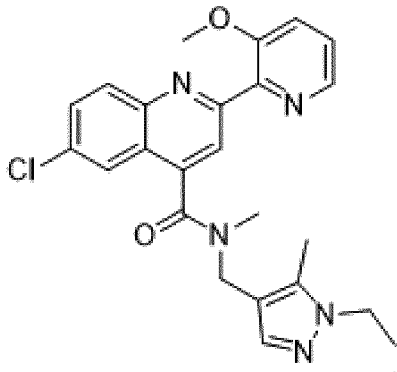
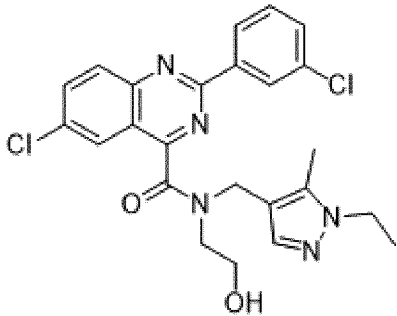
321	 <chem>CC1=CN(C)C(C1)CN(C(=O)c2cc3c(cc2)nc4ccccc4c3=O)N</chem> 461,9	462,1	200			
322	 <chem>COc1cc2c(cc1)nc3ccccc3n2C(=O)N(C)CC4=CN(C)C(C4)N</chem> 448,9	449,0	134			
323	 <chem>CC1=CN(C)C(C1)CN(C(=O)c2cc3c(cc2)nc4ccccc4c3=O)N</chem> 432,9	433,2	200			
324	 <chem>CC1=CN(C)C(C1)CN(C(=O)c2cc3c(cc2)nc4ccccc4c3=O)N</chem> 390,9	391,1	200			

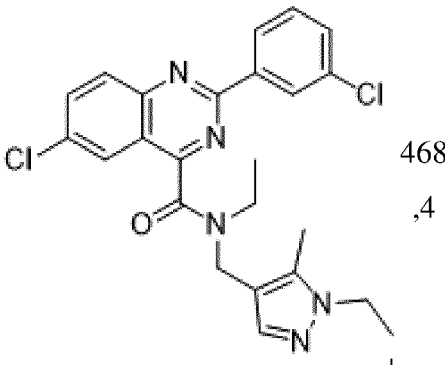
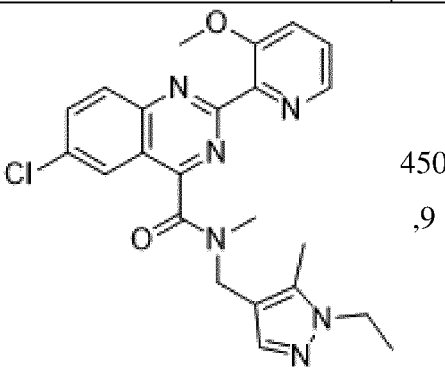
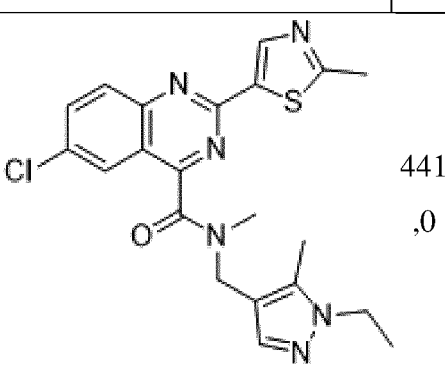
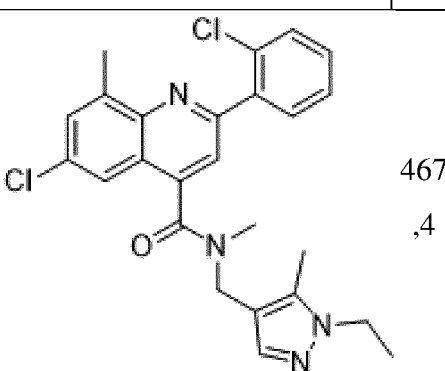
325	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2nc(cc1Cl)c3ccncc23CC4=CN(C)CC=C4</chem>	419,9	420,1	55			
326	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2nc3ccccc3nc2c1CC4=CN(C)CC=C4</chem>	385,5	386,2	40			
327	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2cc(Cl)ccc2n1CC3=CN(C)CC=C3</chem>	420,9	421,0	152			
328	 <chem>CCc1ccc2nc(cc1C3=CC=C(C=C3)Cl)C(=O)N(C)CC4=CN(C)CC=C4</chem>	447,0	447,1	0,29			

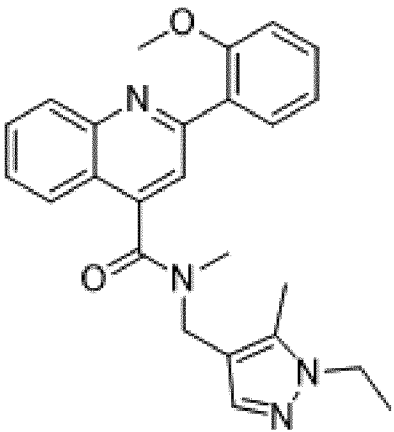
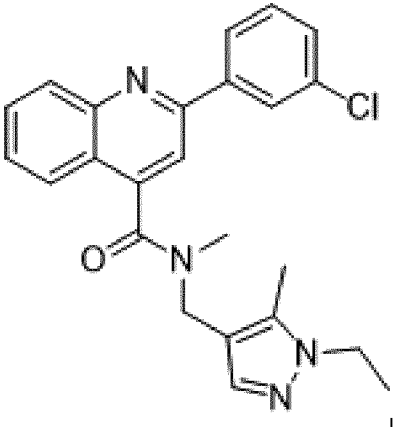
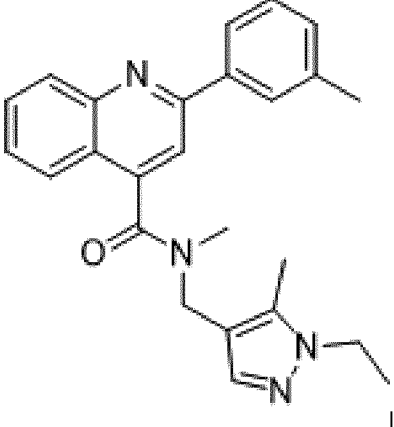
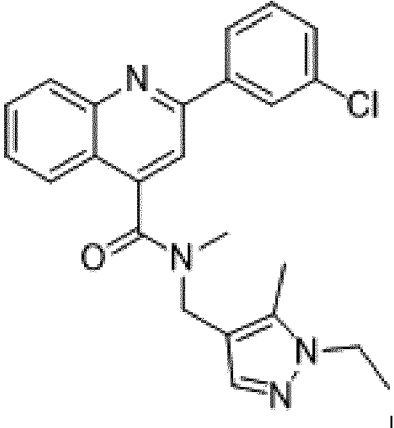
329	 <chem>CC1=CN(C)C=C1CN(C)C(=O)c2cc3cc(Cl)ccc3nc2c4ccncc4</chem> 425,9	426,0	0,32	0,55		
330	 448,0	448,3	9,0	17		
331	 426,9	427,2	17	12		
332	 443,9	444,2	27	#DIV/0!		
333	 455,3	455,0	3,9			

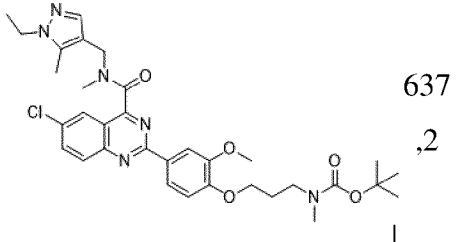
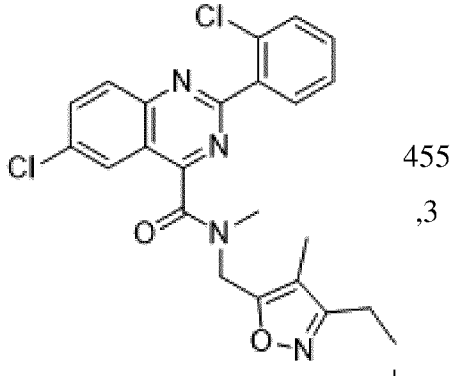
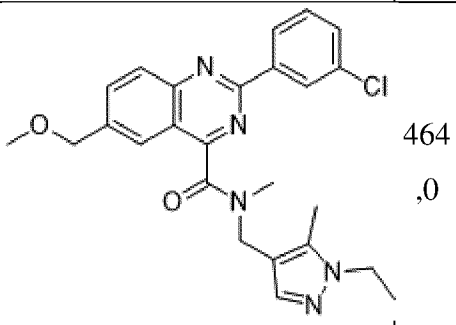
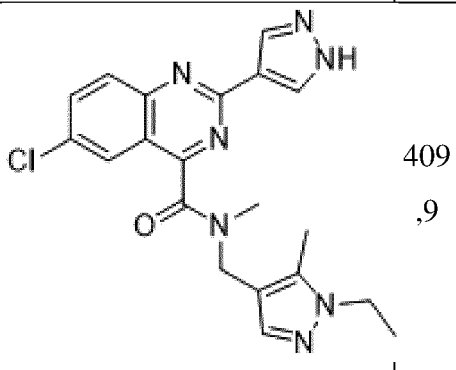
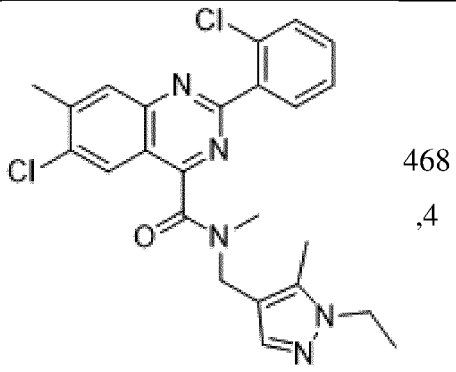
334		448,0	448,1	0,51	4,0		
335		437,9	438,0	0,53	1,5		
336		453,4	453,0	0,69	1,2		
337		508,3	507,9	0,63	2,3		
338		448,0	448,1	2,3	4,2		

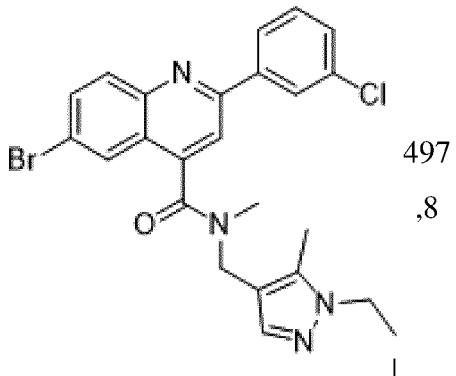
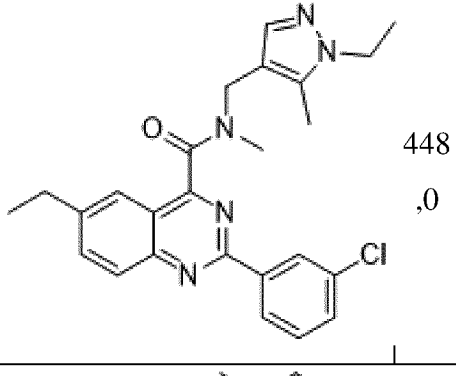
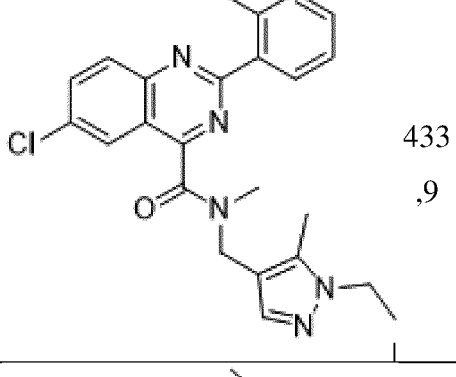
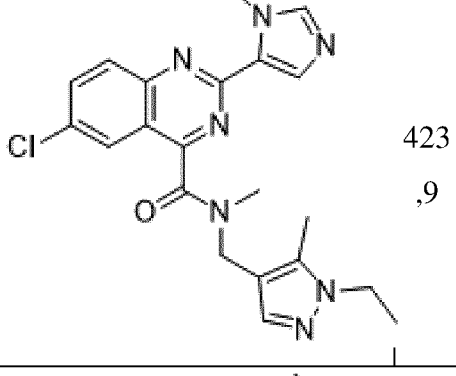
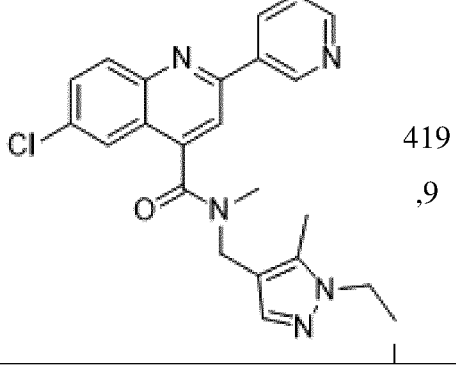
339	 <chem>CN1C=CN(C1)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2C4=CN(C)C=C4</chem> 423,9	424,1	29			
340	 <chem>CN1C=CN(C1)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2C4=CN(C)C=C4</chem> 432,9	433,0	40			
341	 <chem>CN1C=CN(C1)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2C4=CN(C)C=C4</chem> 454,4	453,1	12			
342	 <chem>CN1C=CN(C1)C(=O)c2nc3cc(Cl)ccc3n2C4=CN(C)C=C4</chem> 385,5	386,2	200			

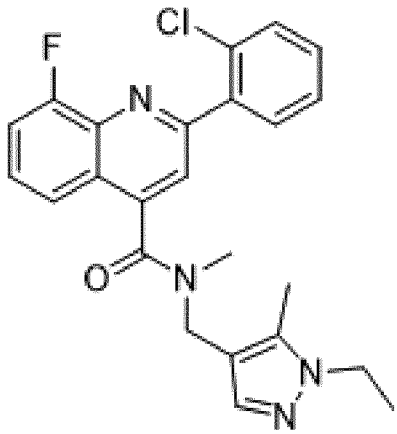
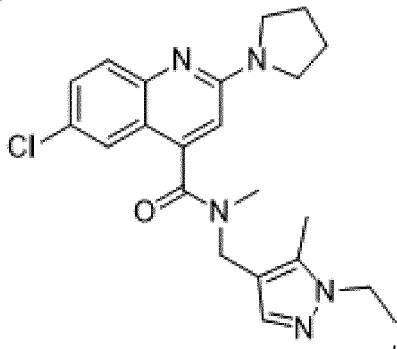
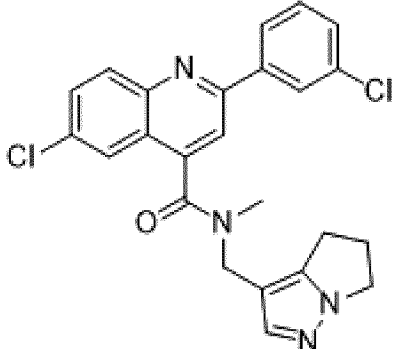
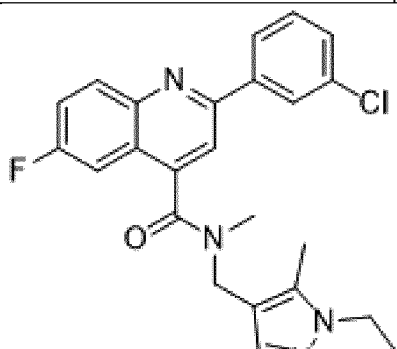
343	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2ccccc2n1Cc1cnc(C)n1CC</chem>	384,5	385,2	176			
344	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2n1Cc1cnc(C)n1CC</chem>	454,4	454,1	45			
345	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2n1Cc1cnc(C)n1CC</chem>	449,9	450,0	72			
346	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2cc(Cl)ccc2n1Cc1cnc(C)n1CC</chem>	484,4	484,0	0,42	1,3		

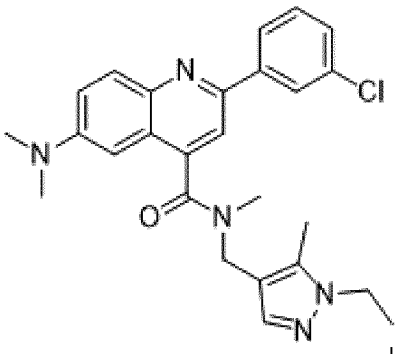
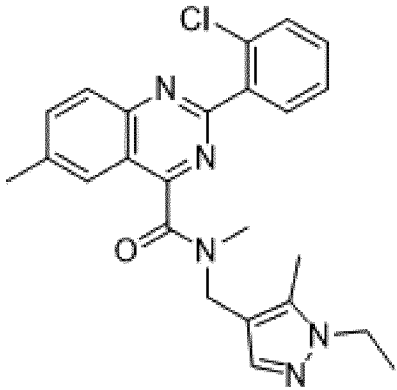
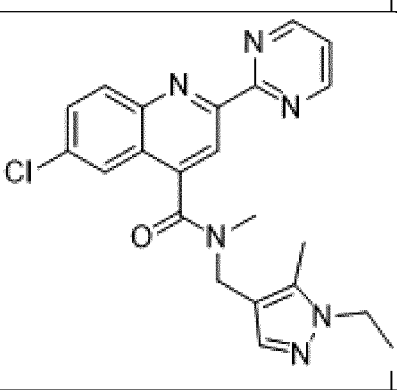
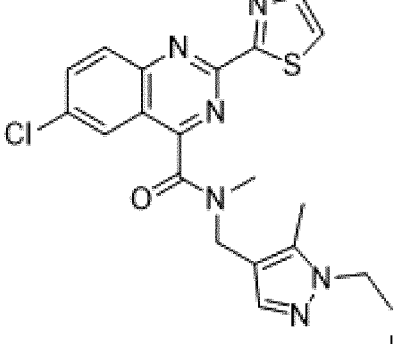
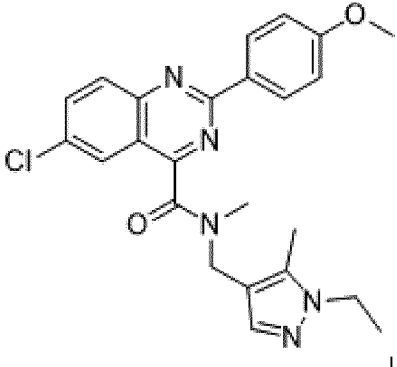
347	 <chem>CCN(CC)Cc1cnc(C)c1C(=O)c2nc3ccc(Cl)cc3nc2c4ccc(Cl)cc4</chem> 468,4	468,0	0,53	5,6		
348	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3ccc(Cl)cc3nc2C(=O)N(C)Cc4cnc(C)c4CN</chem> 450,9	451,1	21			
349	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2nc3ccc(Cl)cc3nc2C(=O)N(C)Cc4cnc(C)c4CN</chem> 441,0	441,1	16			
350	 <chem>CCN(CC)Cc1cnc(C)c1C(=O)c2nc3ccc(Cl)cc3nc2c4ccc(Cl)cc4</chem> 467,4	467,0	0,63	6,4		

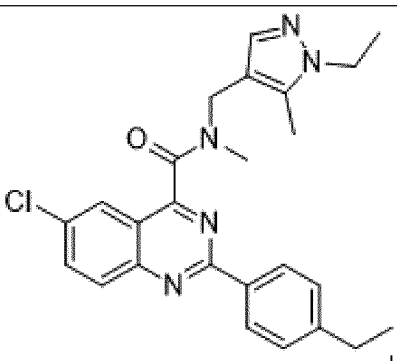
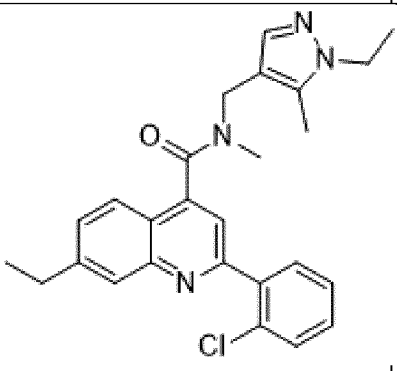
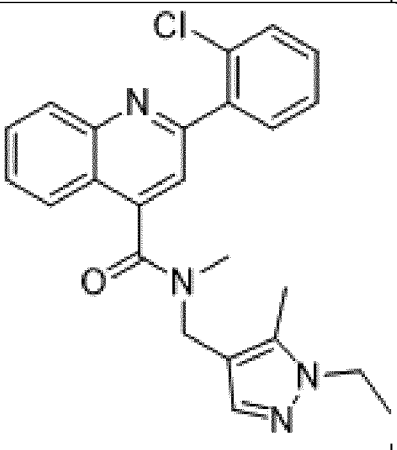
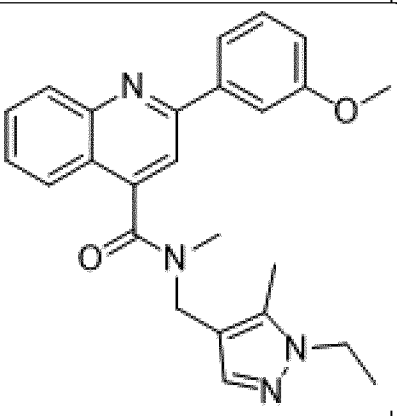
351	 <chem>COc1ccc(cc1)c2cc3ccccc3nc2C(=O)N(C)Cc4c[nH]c5c4C</chem> 414,5	415,2	32			
352	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2cc3ccccc3nc2C(=O)N(C)Cc4c[nH]c5c4C</chem> 418,9	419,1	41			
353	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2cc3ccccc3nc2C(=O)N(C)Cc4c[nH]c5c4C</chem> 398,5	399,2	84			
354	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2cc3ccccc3nc2C(=O)N(C)Cc4c[nH]c5c4C</chem> 418,9	#N/A	38			

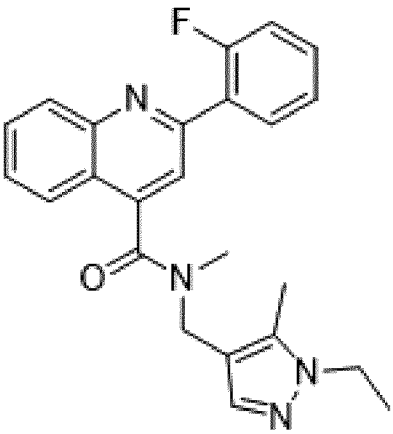
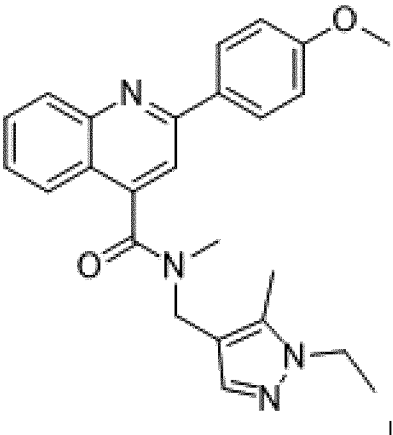
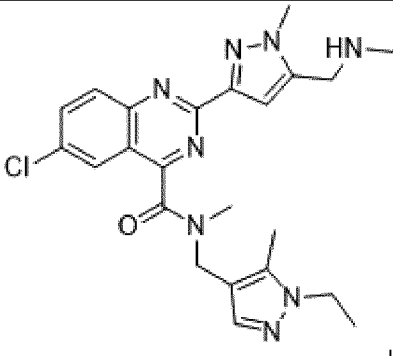
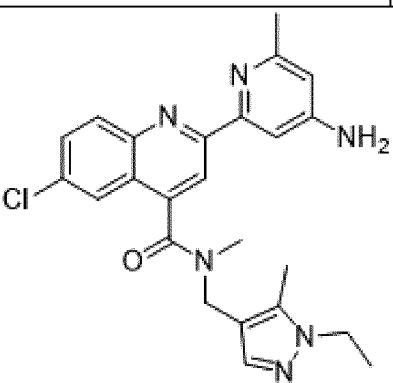
355		637,1	3,8			
356		455,0	0,40	1,9		
357		464,1	0,028	0,72		
358		410,2	16	13		
359		468,0	0,40	1,0		

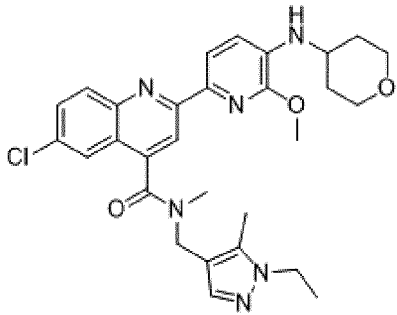
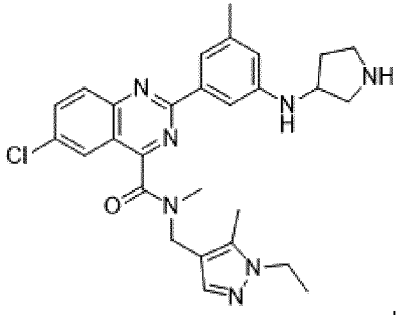
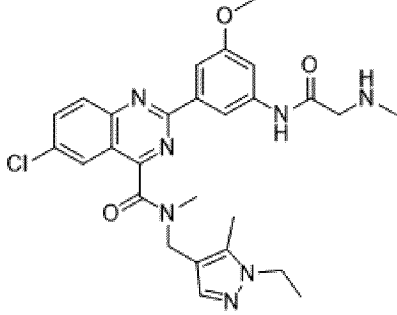
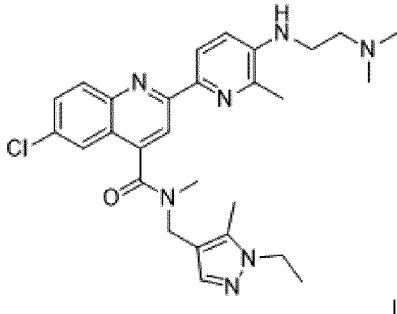
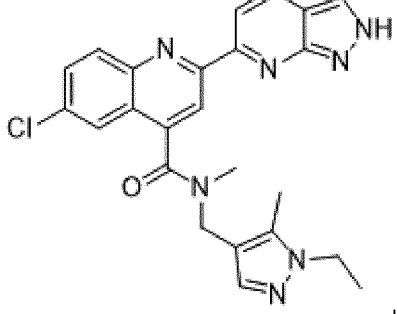
360	 <chem>CC1=CN(C)C=C(C1CN(C)C(=O)c2cc3cc(Br)ccc3nc2-c4ccc(Cl)cc4)C</chem> 497,8	497,9	0,40	8,4		
361	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=C(C2-c3ccc(Cl)cc3)C(=O)N(C)CCc4c(C)nn(C)c4</chem> 448,0	448,1	0,0028	0,48		
362	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=C(C2-c3ccccc3)C(=O)N(C)CCc4c(C)nn(C)c4</chem> 433,9	434,1	0,71	1,2		
363	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=C(C2-c3ccnnc3)C(=O)N(C)CCc4c(C)nn(C)c4</chem> 423,9	424,1	9,2	7,4		
364	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=C(C2-c3ccncc3)C(=O)N(C)CCc4c(C)nn(C)c4</chem> 419,9	420,1	34			

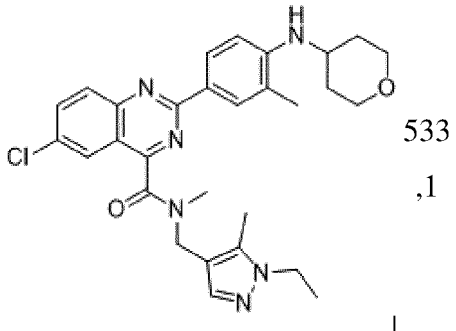
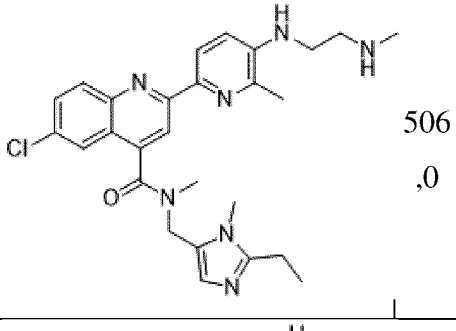
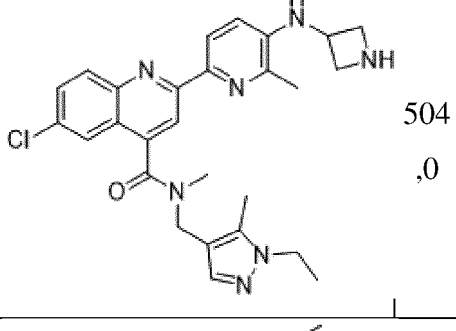
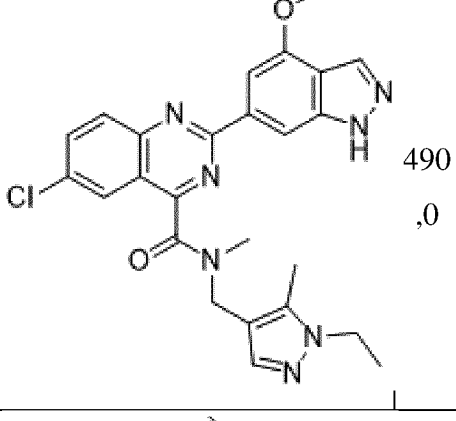
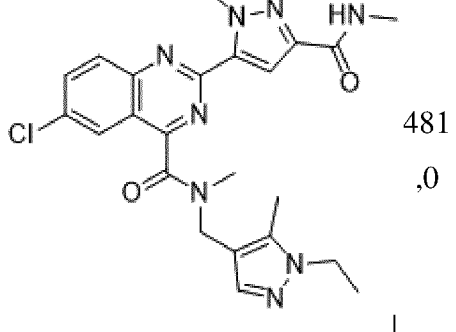
365	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(cc1F)nc(c2)C3=CC=C(C=C3)ClCC4=CN(C)C=C4</chem>	436,9	437,1	14			
366	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(cc1Cl)nc(N3CCCC3)c2CC4=CN(C)C=C4</chem>	411,9	412,1	200			
367	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(cc1Cl)nc(c2)C3=CC=C(C=C3)ClCC4=CN(C)C=C4</chem>	451,4	451,0	72			
368	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc2c(cc1F)nc(c2)C3=CC=C(C=C3)ClCC4=CN(C)C=C4</chem>	436,9	437,1	15			

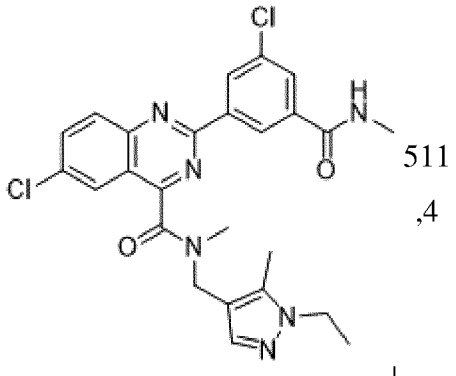
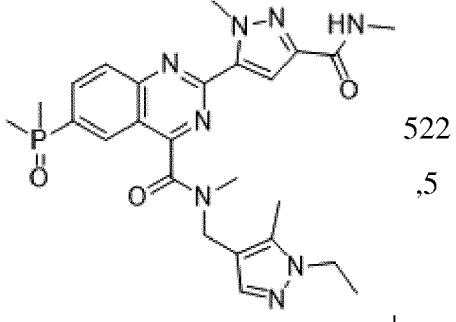
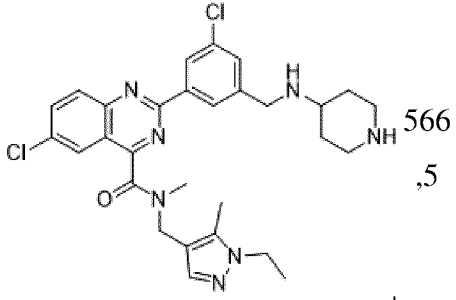
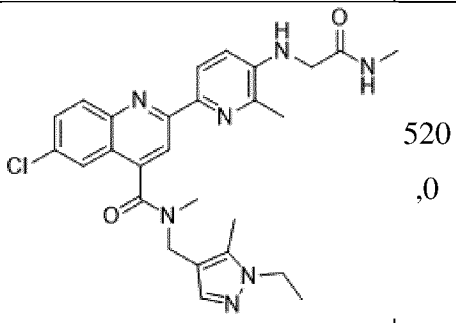
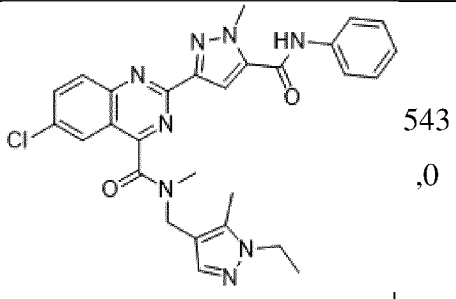
369	 <chem>CN(C)c1ccc2nc(ccc2c1)C(=O)N(C)Cc3cc(C)n(CCN3)c3</chem> 462,0	462,3	5,5	15		
370	 <chem>Cc1ccc2nc(ccc2c1)C(=O)N(C)Cc3cc(C)n(CCN3)c3</chem> 433,9	434,0	0,67			
371	 <chem>CN1C=CN(CCN1)Cc2c(C)nc(C(=O)N(C)c3cc4c(nc5ccc(Cl)cc54)cc6nncn36)c2</chem> 420,9	421,1	25			
372	 <chem>CN1C=CN(CCN1)Cc2c(C)nc(C(=O)N(C)c3cc4c(nc5ccc(Cl)cc54)cc6nncn36)c2</chem> 426,9	427,0	3,8	2,2		
373	 <chem>CN1C=CN(CCN1)Cc2c(C)nc(C(=O)N(C)c3cc4c(nc5ccc(OC)cc54)cc6nncn36)c2</chem> 449,9	450,1	2,3	4,5		

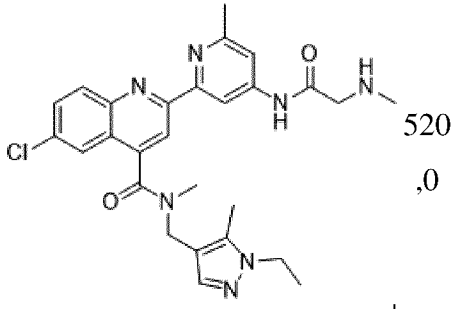
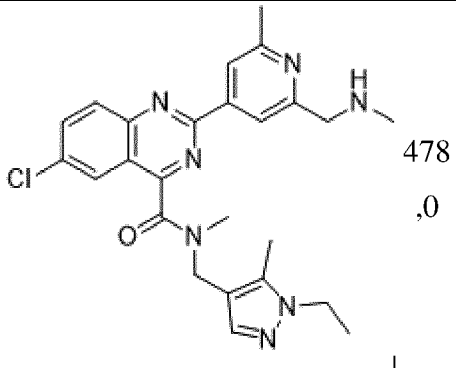
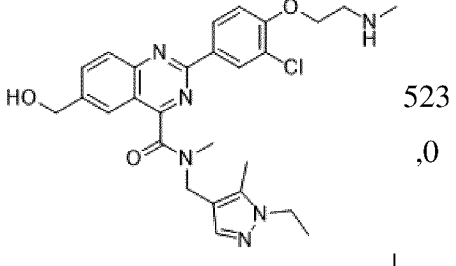
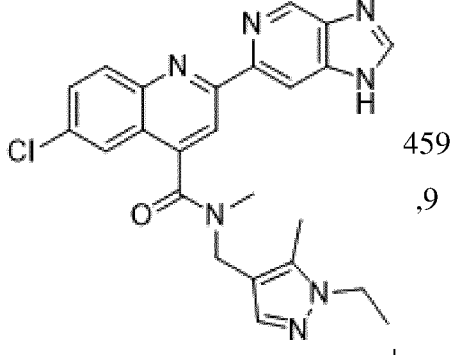
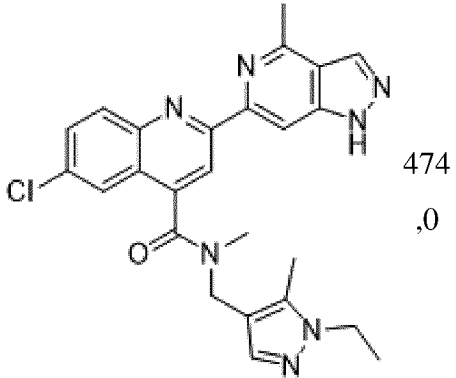
374		448,0	448,1	9,2	18		
375		447,0	447,1	102			
376		418,9	419,2	32			
377		414,5	415,2	200			

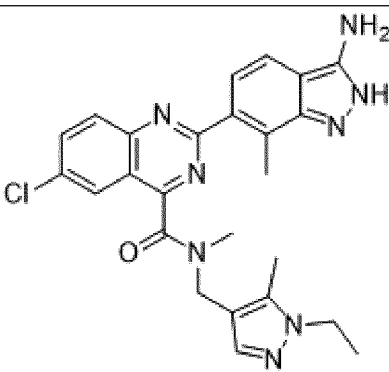
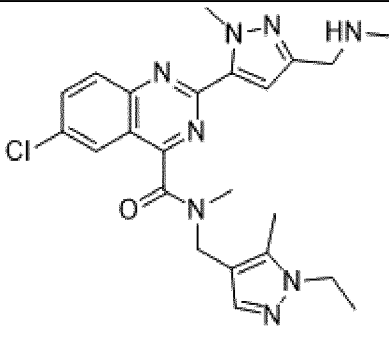
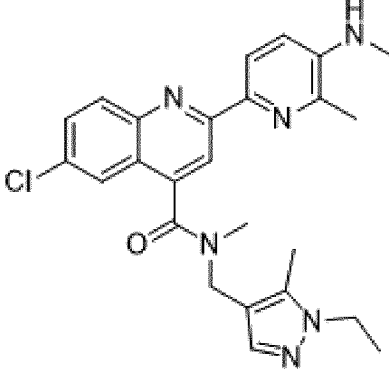
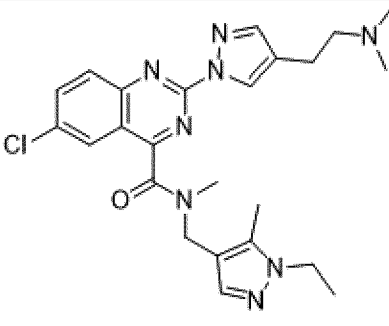
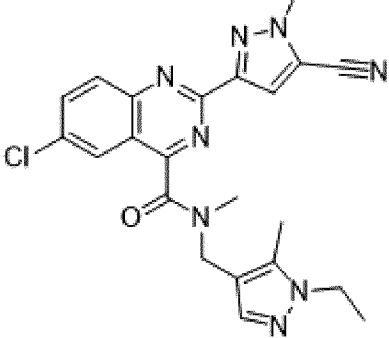
378		402,5	403,2	48			
379		414,5	415,1	200			
380		467,0	467,2	25	20	20	14
381		449,0	449,3	0,25	0,50	0,51	0,13

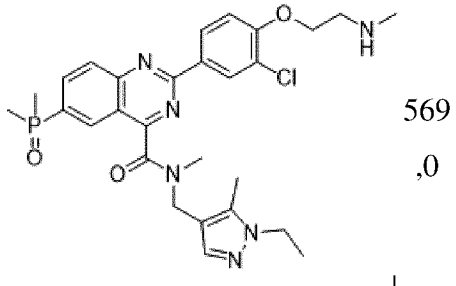
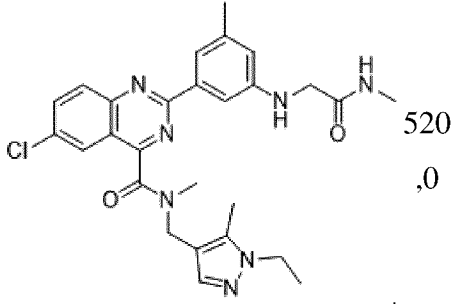
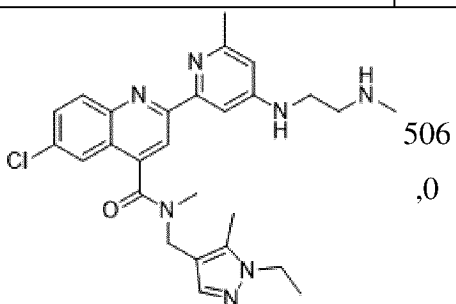
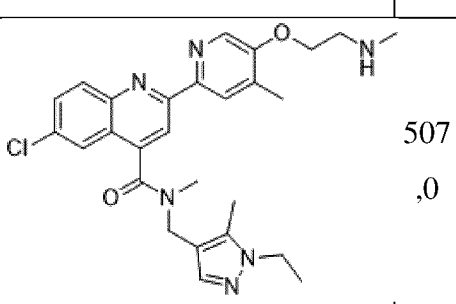
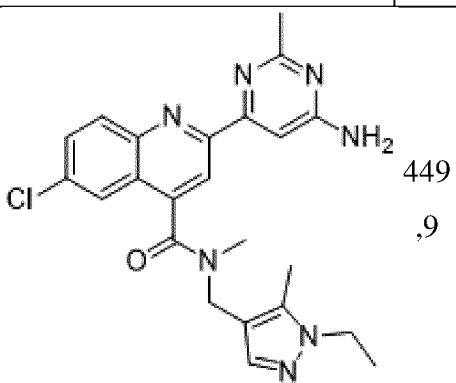
382	 <chem>CN1CC=CC2=C1C(=C(C=C2)CN(C)C)CCN(C)C(=O)c3cc(Cl)ccc4nc5cc(C6=CC=CC=C6N6CCOCC6)ccc5n3</chem> 549,1	549,3	0,023	0,61	0,56	0,020
383	 <chem>CN1CC=CC2=C1C(=C(C=C2)CN(C)C)CCN(C)C(=O)c3cc(Cl)ccc4nc5cc(C6=CC=CC=C6N6CCOCC6)ccc5n3</chem> 518,1	518,2	0,017	0,19	0,063	0,0051
384	 <chem>CN1CC=CC2=C1C(=C(C=C2)CN(C)C)CCN(C)C(=O)c3cc(Cl)ccc4nc5cc(C6=CC=CC=C6N6CCOCC6)ccc5n3</chem> 536,0	536,2	0,033	0,13	0,10	0,012
385	 <chem>CN1CC=CC2=C1C(=C(C=C2)CN(C)C)CCN(C)C(=O)c3cc(Cl)ccc4nc5cc(C6=CC=CC=C6N6CCOCC6)ccc5n3</chem> 520,1	520,3	0,033	0,089	0,069	0,012
386	 <chem>CN1CC=CC2=C1C(=C(C=C2)CN(C)C)CCN(C)C(=O)c3cc(Cl)ccc4nc5cc(C6=CC=CC=C6N6CCOCC6)ccc5n3</chem> 459,9	460,2	0,015	0,20	0,31	0,010

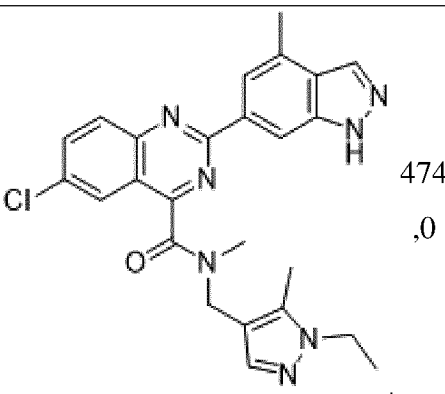
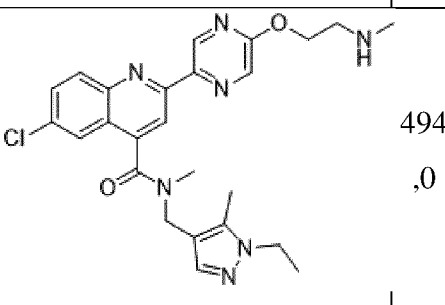
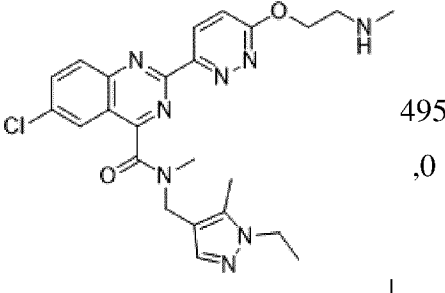
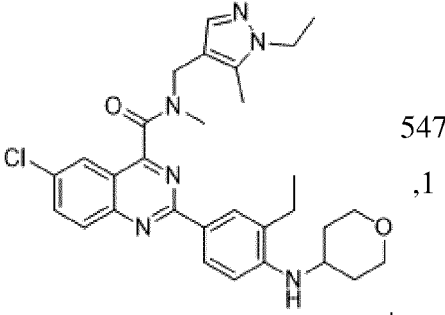
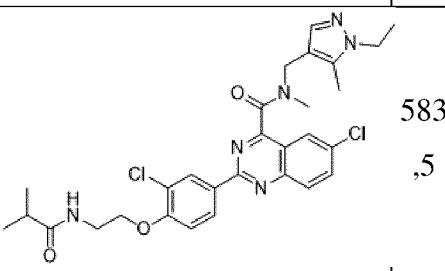
387	 533,1	533,3	0,016	0,12	0,088	0,0075
388	 506,0	506,3	0,034	0,23	0,066	0,011
389	 504,0	504,1	0,017	0,082	0,073	0,0074
390	 490,0	490,2	0,033	0,65	0,68	0,14
391	 481,0	481,2	8,5	3,2	3,1	4,1

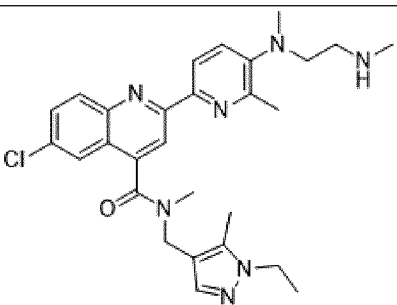
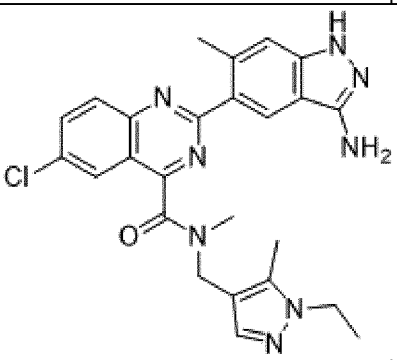
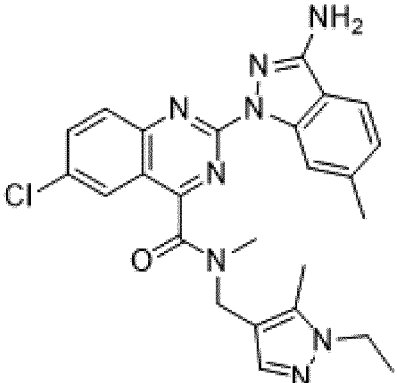
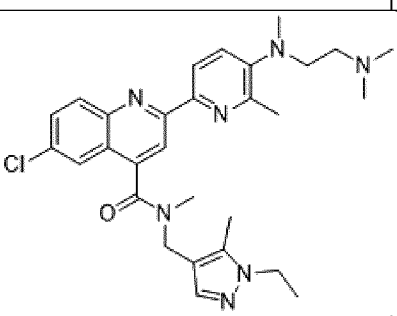
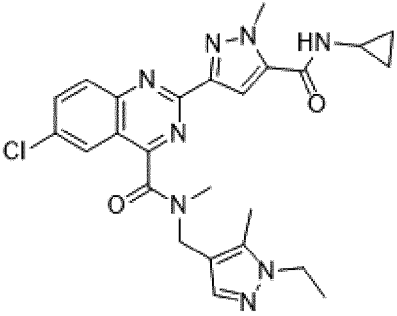
392		511,2	50	20	20	50
393		523,3	50	20	8,6	50
394		566,3	2,0	5,4	4,2	3,8
395		520,3	0,037	0,27	0,41	0,037
396		543,2	50	20	8,4	35

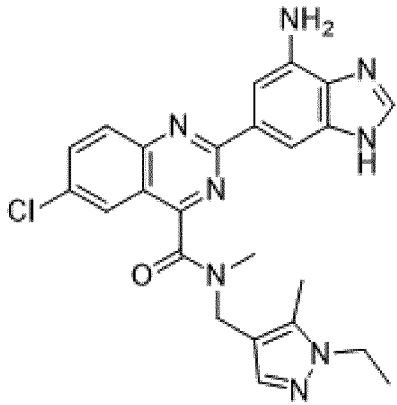
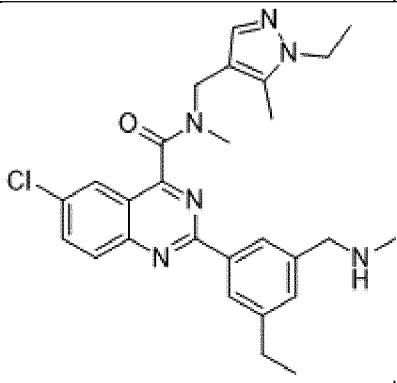
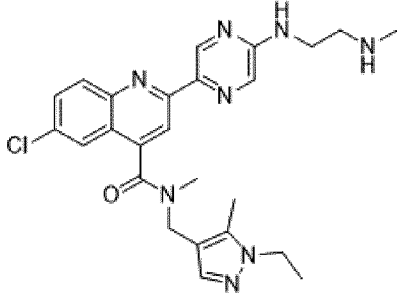
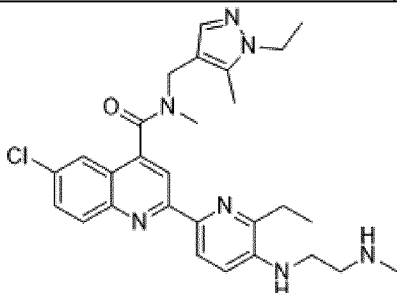
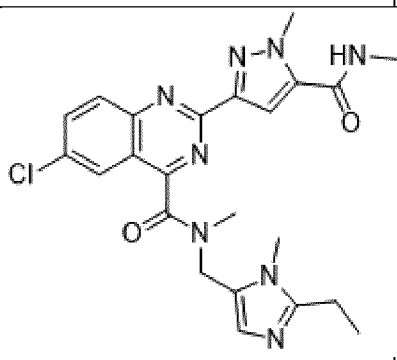
397		520,3	0,043	0,13	0,16	0,042
398		478,2	24	8,2	4,8	22
399		523,3	11	4,0	2,2	9,2
400		460,2	0,029	0,11	0,11	0,013
401		474,2	0,056	0,12	0,13	0,018

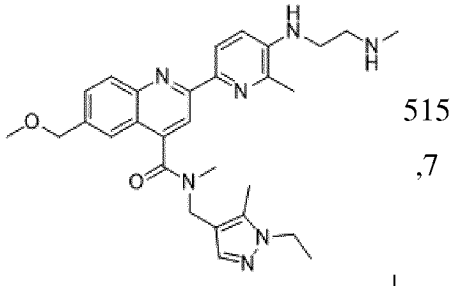
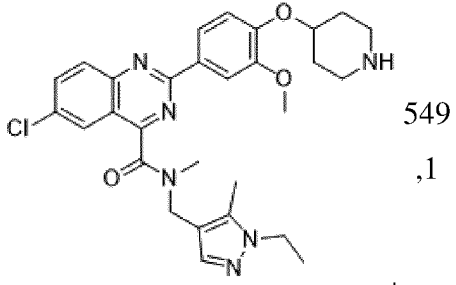
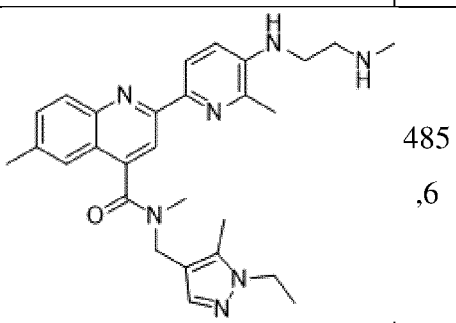
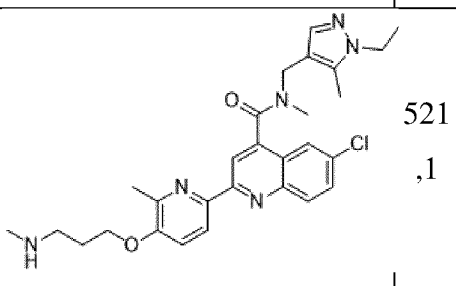
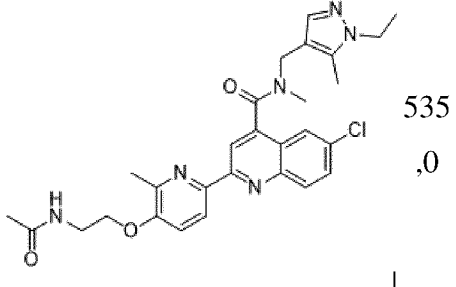
402	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N(C)CC3=CNC(C)=C3)N(C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem> 489,0	489,2	0,062	0,35	0,31	0,30
403	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N(C)CC3=CNC(C)=C3)N(C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem> 467,0	467,2	50	12	10	22
404	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N(C)CC3=CNC(C)=C3)N(C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem> 463,0	463,2	0,0025	0,17	0,12	0,023
405	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N(C)CC3=CNC(C)=C3)N(C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem> 481,0	481,3	5,7	1,6	1,7	2,7
406	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N(C)CC3=CNC(C)=C3)N(C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem> 448,9	449,1	50	20	20	50

407	 569,0	569,3	2,1	18	7,4	0,70
408	 520,0	520,2	0,43	1,1	0,89	0,95
409	 506,0	506,3	0,074	0,23	0,054	0,023
410	 507,0	507,2	5,5	6,1	2,8	1,4
411	 449,9	450,1	50	20	20	50

412	 474,0	474,2		0,25	0,15	0,13
413	 494,0	494,3	21	6,4	5,0	7,4
414	 495,0	495,3	30	20	20	44
415	 547,1	547,3	0,032	0,24	0,24	0,023
416	 583,5	583,3		0,40	0,40	0,18

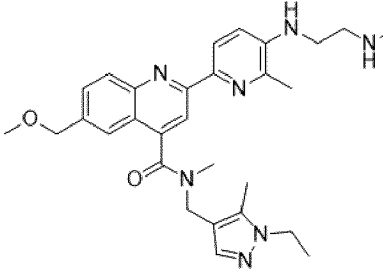
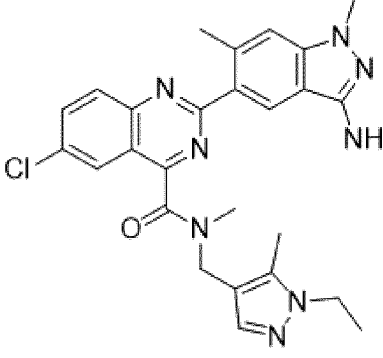
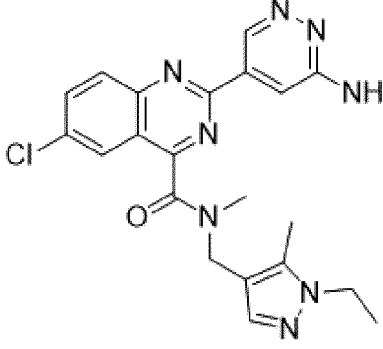
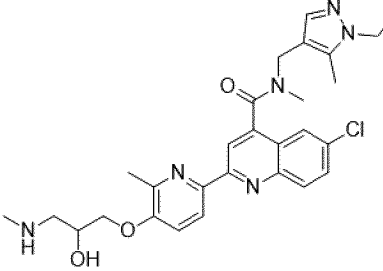
417	 520,1	520,3	22	4,9	3,1	16
418	 489,0	489,3	0,0025	0,078	0,062	0,0025
419	 489,0	489,2	10	5,8	0,41	4,4
420	 534,1	534,4		0,74		
421	 507,0	507,3		0,26		

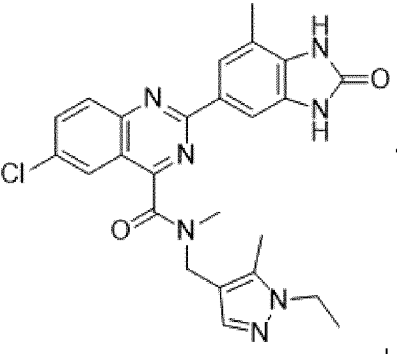
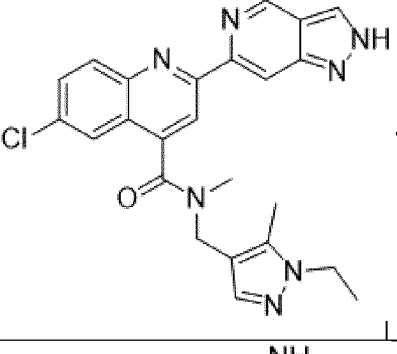
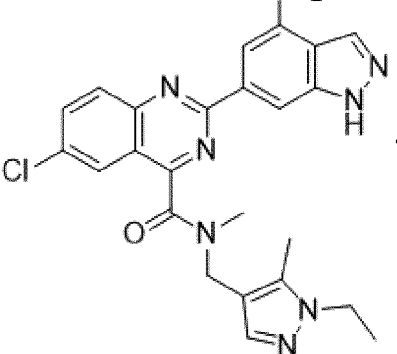
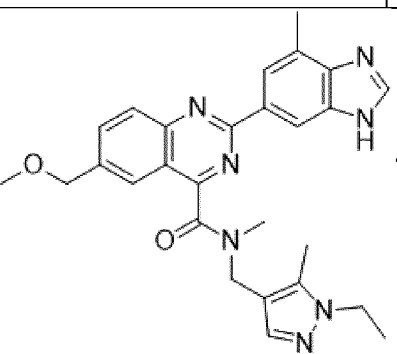
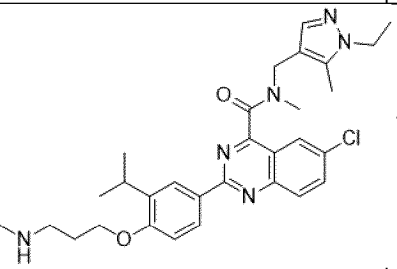
422	 <chem>CN1C=NC=C(C1)CN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4Cl)cc5c2cnc5C6=CC=C(C=C6)CN</chem> 474,9	474,2		0,60		
423	 <chem>CN1C=NC=C(C1)CN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4Cl)cc5c2cnc5C6=CC=C(C=C6)CN</chem> 491,0	491,3		0,53		
424	 <chem>CN1C=NC=C(C1)CN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4Cl)cc5c2cnc5C6=CC=C(C=C6)CN</chem> 493,0	493,3		0,40		
425	 <chem>CN1C=NC=C(C1)CN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4Cl)cc5c2cnc5C6=CC=C(C=C6)CN</chem> 520,1	520,3		0,15		
426	 <chem>CN1C=NC=C(C1)CN(C)C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4Cl)cc5c2cnc5C6=CC=C(C=C6)CN</chem> 481,0	481,2		0,14		

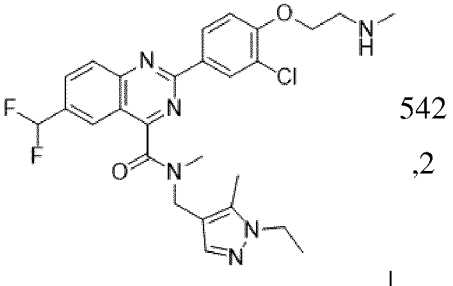
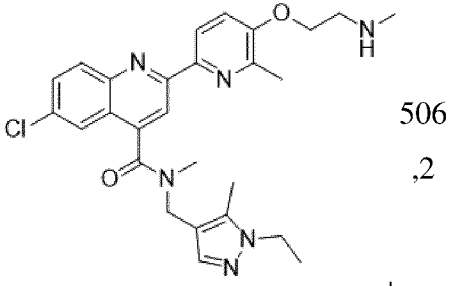
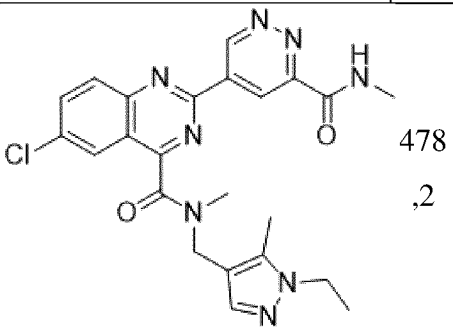
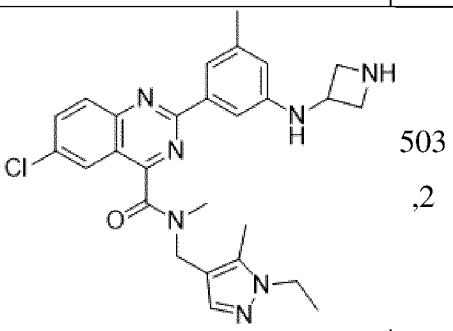
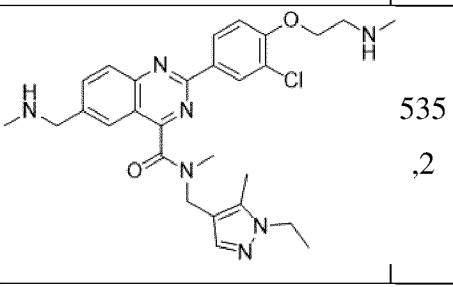
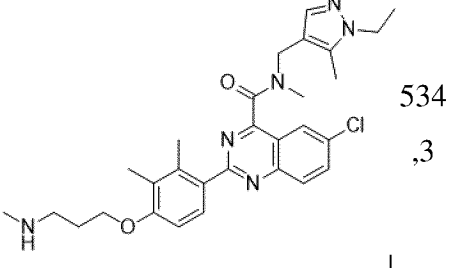
427		515,7	516,3	0,19		
428		549,1	549,2	1,4		
429		485,6	486,3	0,16		
430		521,1	521,3	0,69		
431		535,0	535,2	0,84		

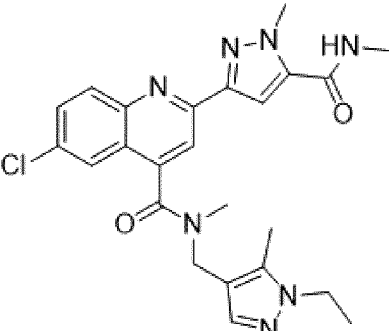
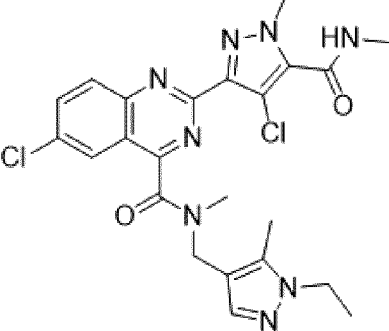
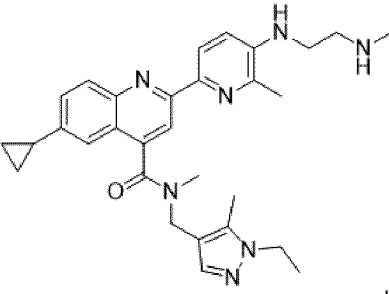
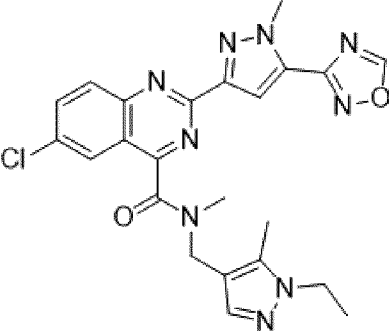
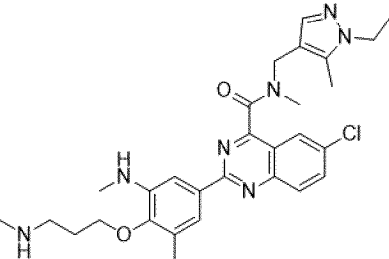
[000200]

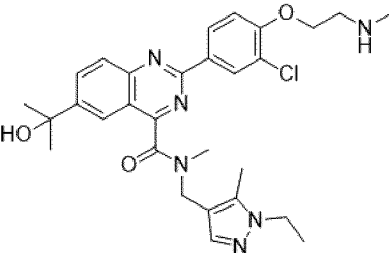
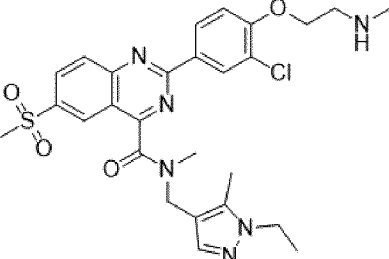
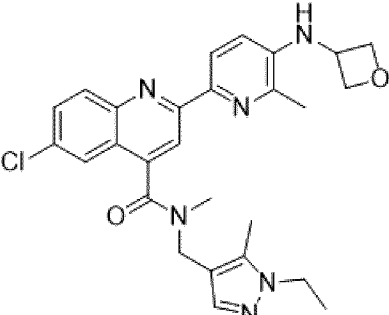
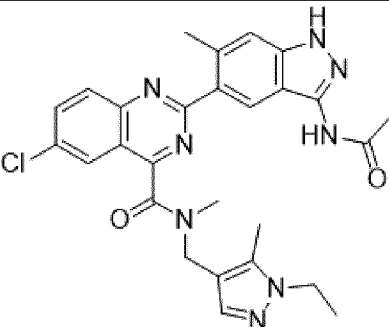
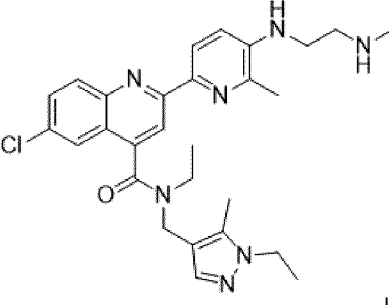
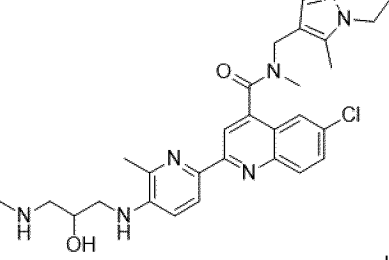
[000201] Таблица 2. Иллюстративные соединения и соответствующие данные

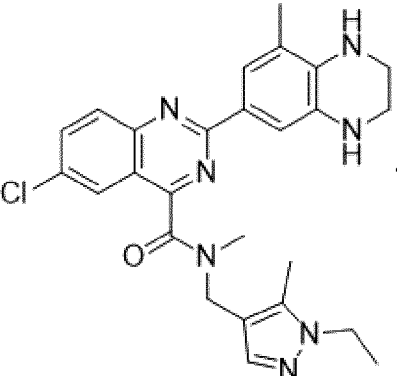
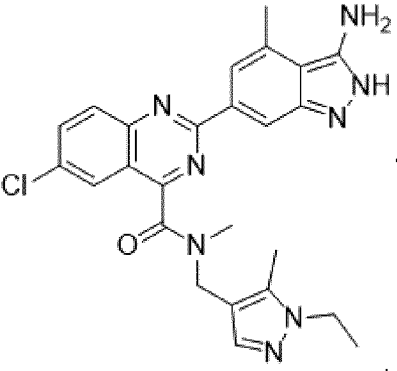
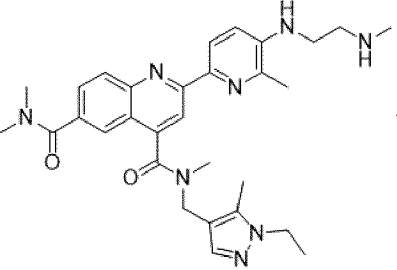
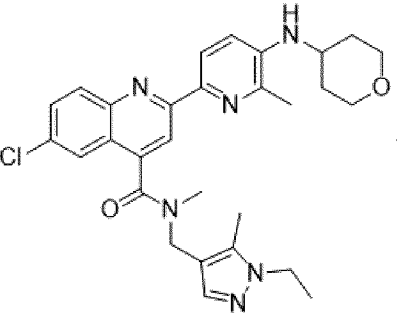
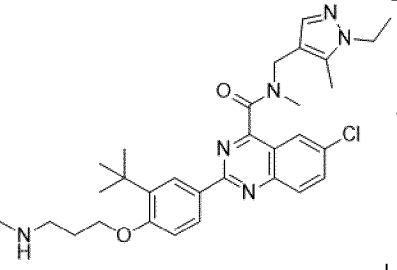
<u>Номер соедине- ния</u>	<u>СТРУКТУРА</u>	<u>Мо л. м.</u>	<u>Устан ов- ленна я масса M+1</u>	<u>CREBB P IC₅₀ по даным биохими- ческого анализа (в микро- молях)</u>	<u>CREBB P ICW IC₅₀ (в микро- молях)</u>	<u>CREBB P НТР IC₅₀ (в микро- молях)</u>	<u>EP300 IC₅₀ по даным биохими- ческого анализа (в микро- молях)</u>
432		515,3	516,3	0,03965	0,1547	0,1061	0,0186
433		502,2	503,2	24,85	20	2,215	12,46
434		436,2	437,2	3,507	1,716	2,253	2,702
435		536,2	537,3	0,03682	0,1631	0,1023	0,0158

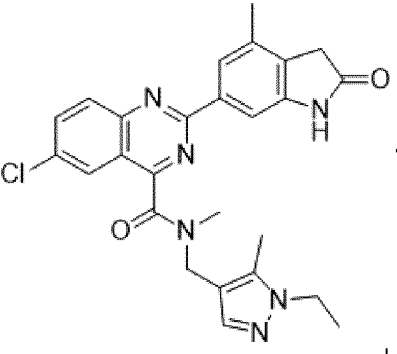
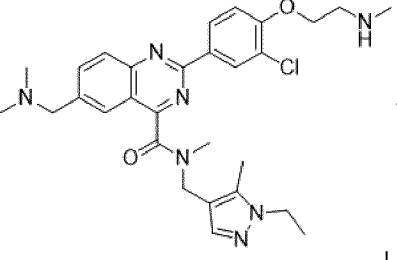
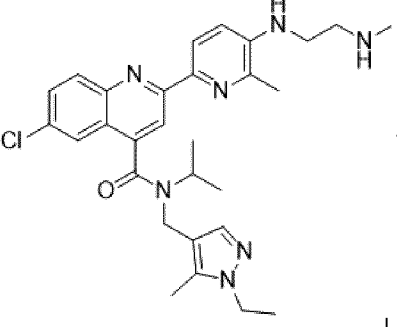
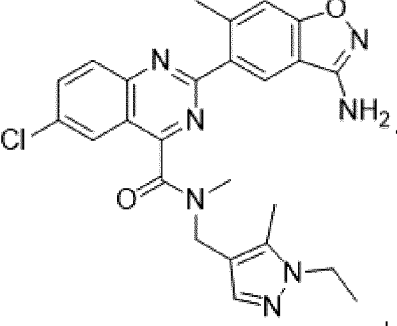
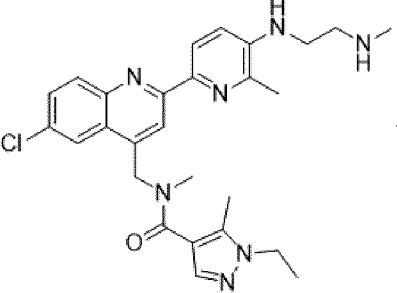
436		489,2	490,2	0,00721	0,1298	0,09424	0,0042
437		459,2	460,2	0,007821	0,07454	0,1187	0,0052
438		474,2	475,2	0,0025	0,08485	0,07845	0,0378
439		483,2	484,2	0,17	0,9192	0,7517	0,6282
440		548,3	549,3	0,08817	2,048	0,9908	0,9372

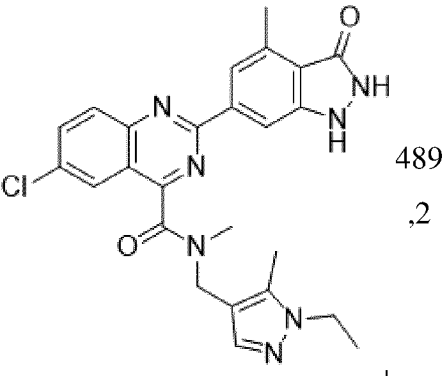
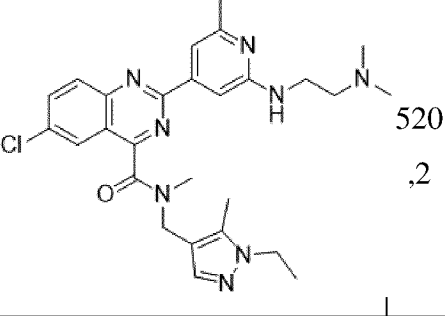
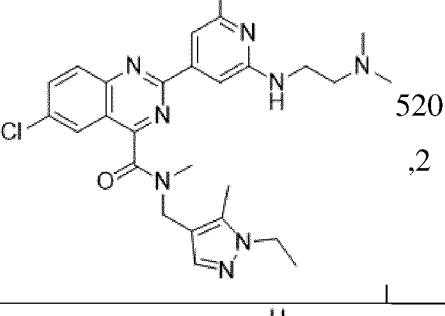
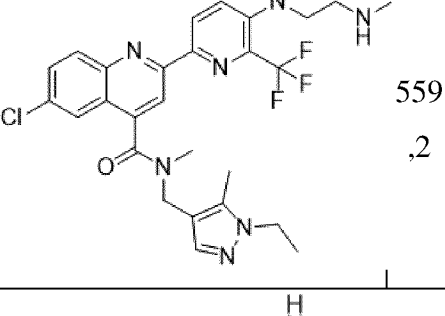
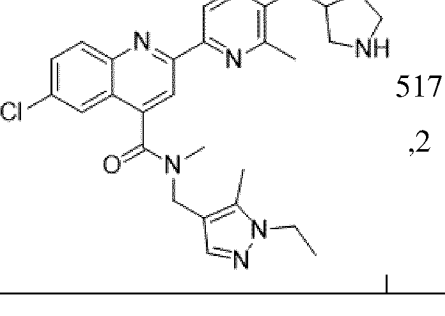
441	 542,2	543,3	0,05026	0,2691	0,2163	0,0367
442	 506,2	507,2	0,07686	0,1948	0,3503	0,0414
443	 478,2	479,2	50	20	20	50
444	 503,2	504,3	0,0123	0,1598	0,05816	0,0041
445	 535,2	536,2	1,151	7,169	1,708	3,295
446	 534,3	535,3	0,02479	0,1124	0,03423	0,0132

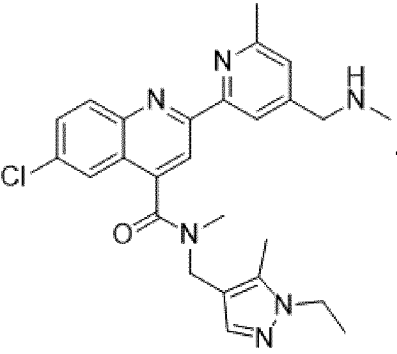
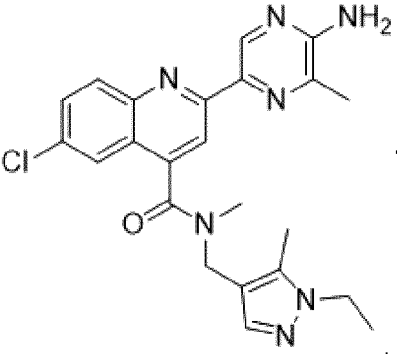
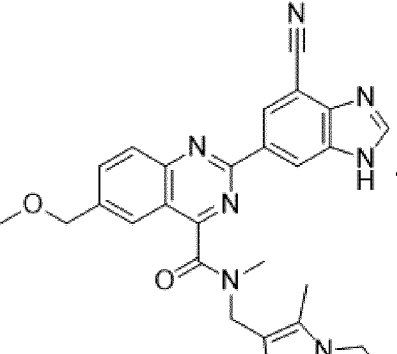
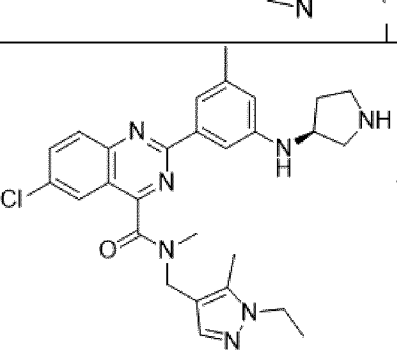
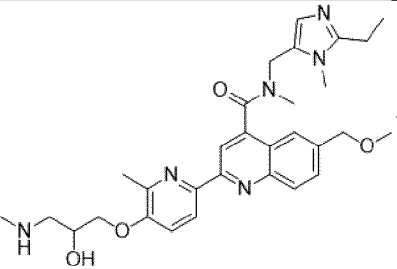
447	 479,2	480,2	0,01209	0,05144	0,06883	0,002
448	 514,1	515,2	48,3	14,28	12,59	35,55
449	 511,3	512,3	0,0498	0,2209	0,1347	0,0511
450	 491,2	492,2	50	20	20	24,55
451	 549,3	550,3	3,011	12,99	2,285	3,883

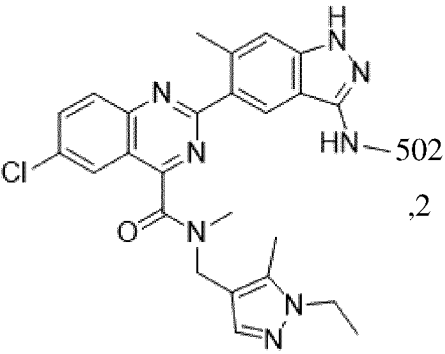
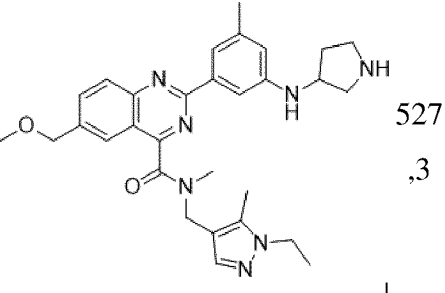
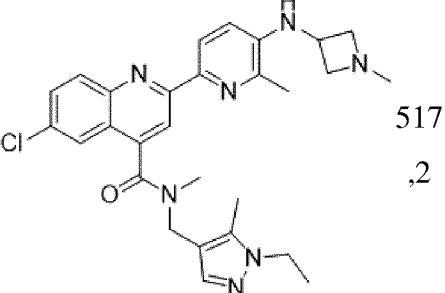
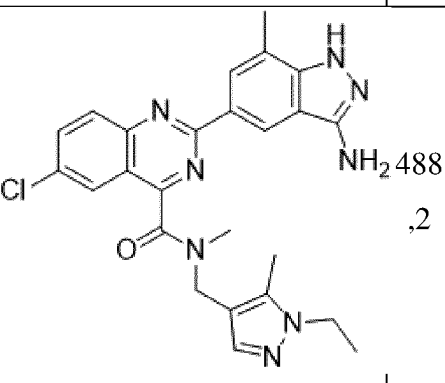
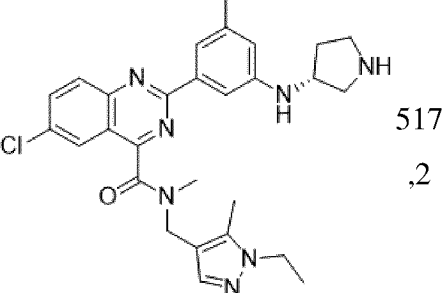
452	 550,2	551,3	34,5	20	7,122	8,753
453	 570,2	571,3	3,912	4,829	1,204	2,365
454	 504,2	505,3	0,02267	0,1409	0,1326	0,0055
455	 530,2	531,2	0,3534	1,205	0,5468	0,1136
456	 519,3	520,3	0,104	1,408	0,6264	0,8801
457	 535,2	536,3	0,01548	0,1877	0,04169	0,0057

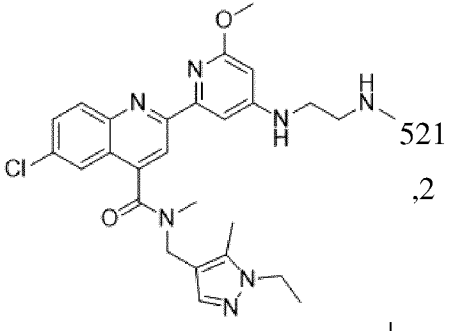
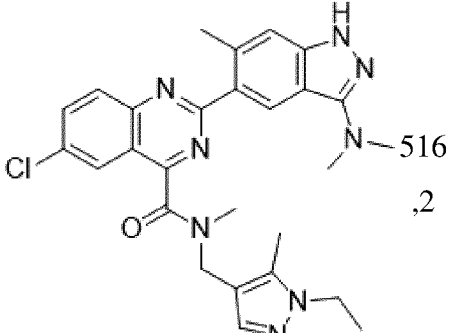
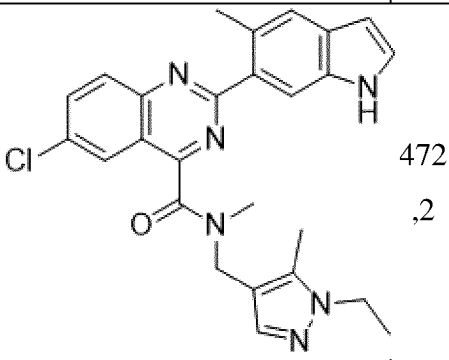
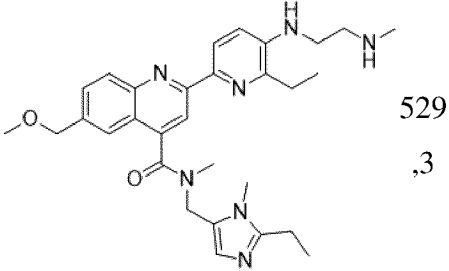
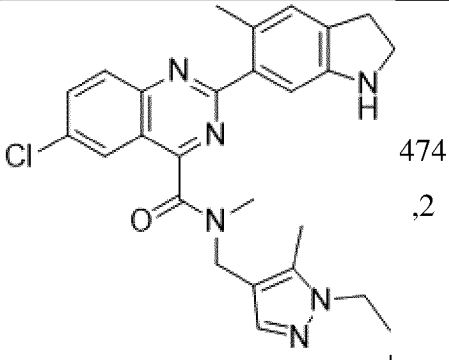
458	 489,2	490,2	1,433	1,054	0,5231	1,456
459	 488,2	489,2	0,0139	0,06038	0,05436	0,0045
460	 542,3	543,4	50	20	20	50
461	 532,2	533,3	0,02745	0,1654	0,1267	0,0098
462	 562,3	563,3	9,699	16,4	1,409	15,75

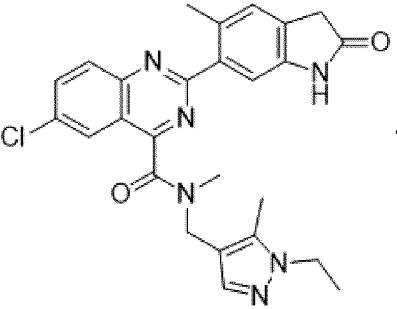
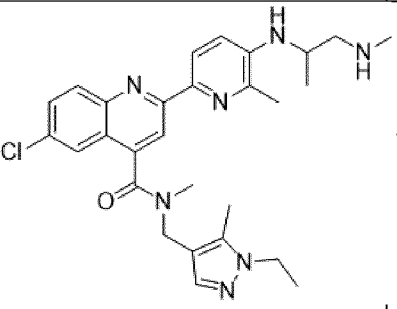
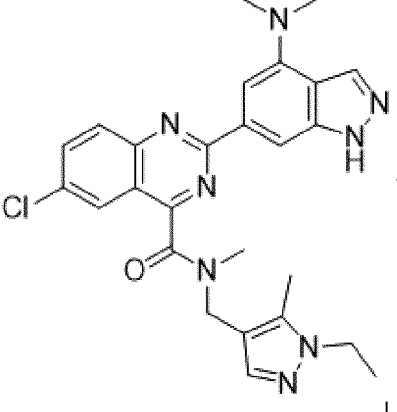
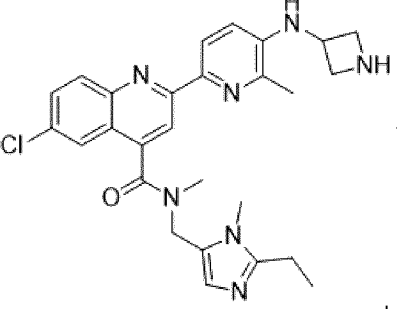
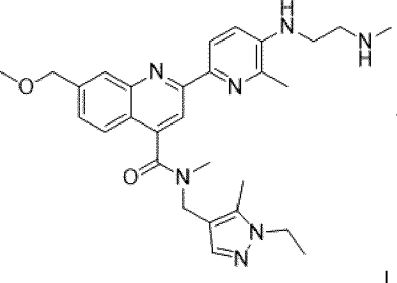
463	 488,2	489,1	2,566	1,403	1,507	0,9927
464	 549,3	550,3	38	20	2,047	19,34
465	 533,3	534,2	0,3637	4,867	1,934	1,479
466	 489,2	490,2	0,0295	0,2021	0,1887	0,0715
467	 505,2	506,3	50	20	5,585	34,2

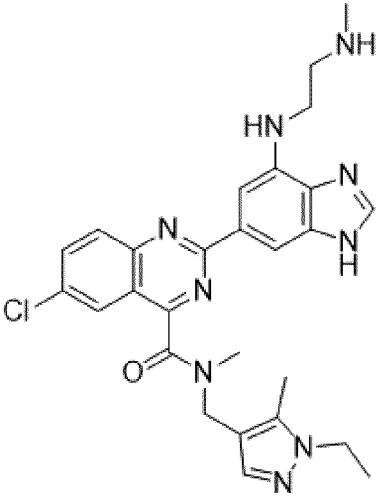
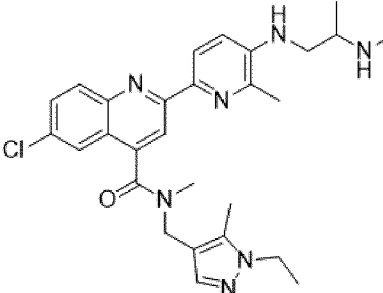
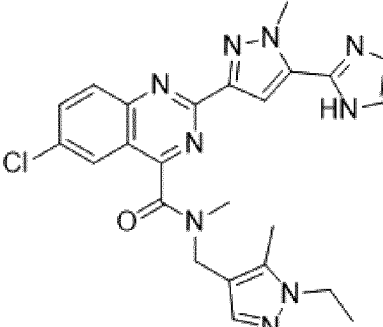
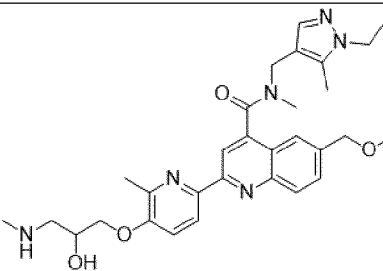
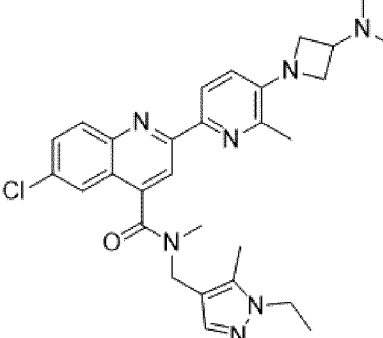
468	 489,2	490,1	0,01024	0,2131	0,1575	0,0135
469	 520,2	521,2	0,01927	0,05609	0,02923	0,0109
470	 520,2	521,3	0,01883	0,04903	0,02543	0,0099
471	 559,2	560,2	0,03578	0,08859	0,02916	0,0095
472	 517,2	518,3	0,02545	0,1325	0,048	0,01

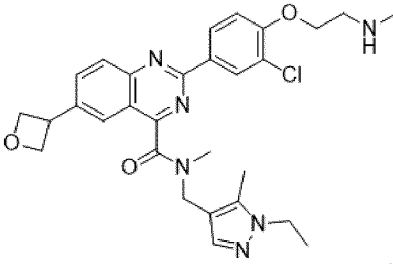
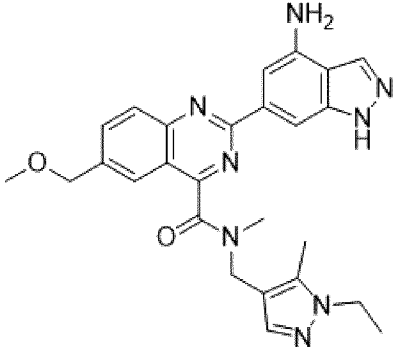
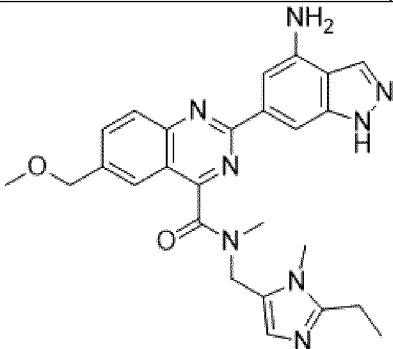
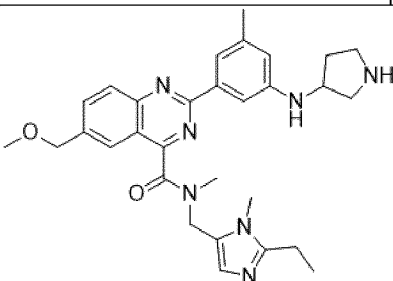
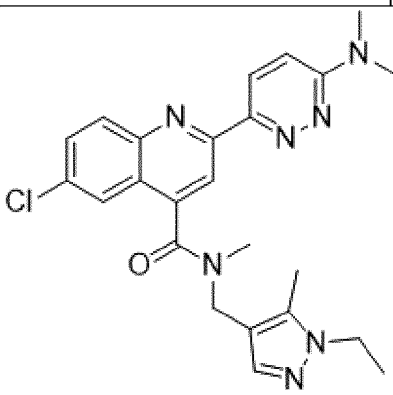
473	 476,2	477,3	0,3216	0,7299	0,3803	0,3923
474	 449,2	450,2	22,79	6,533	12,79	14,49
475	 494,2	495,3	0,92	0,888	0,757	0,974
476	 517,2	518,3	0,0285	0,3784	0,2041	0,0064
477	 546,3		0,1413	2,07	1,284	0,0476

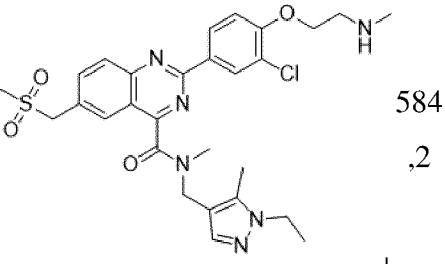
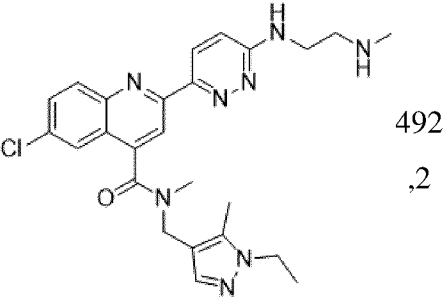
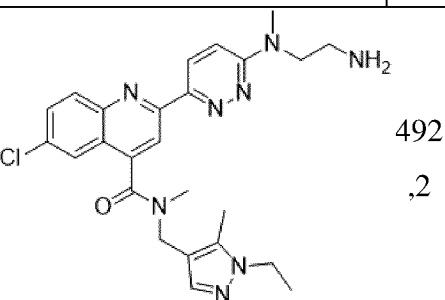
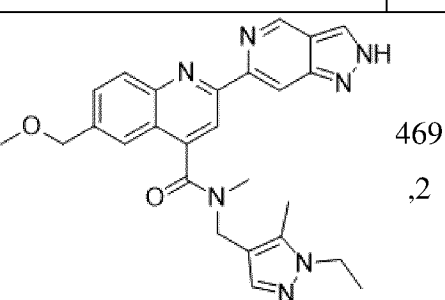
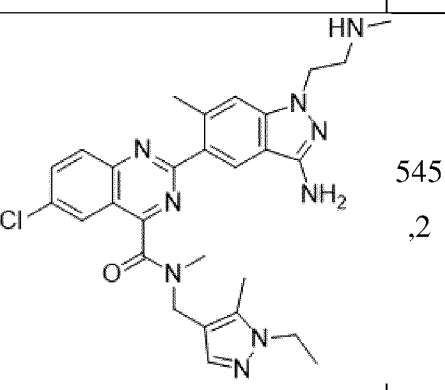
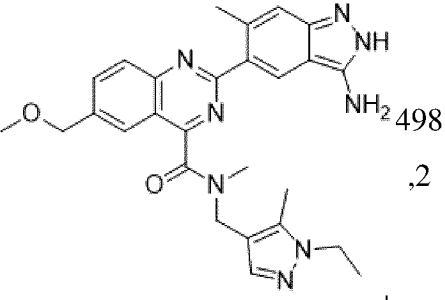
478	 502,2		0,009401	0,03233	0,0242	0,0032
479	 527,3		0,01798	0,07084	0,04356	0,0101
480	 517,2	518,2	0,01707	0,02306	0,01952	0,0065
481	 488,2		0,01145	0,1133	0,1203	0,0235
482	 517,2		0,01192	0,08802	0,03771	0,004

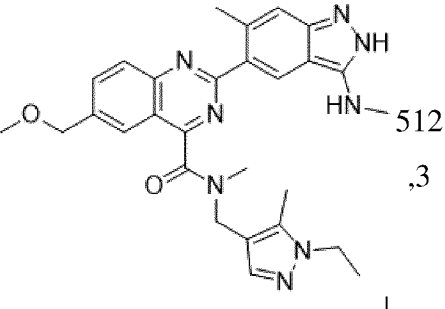
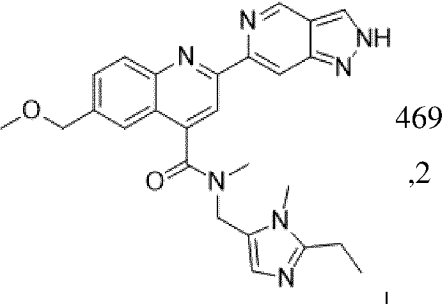
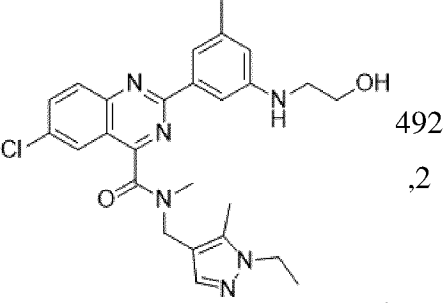
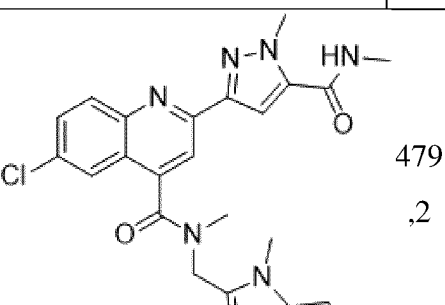
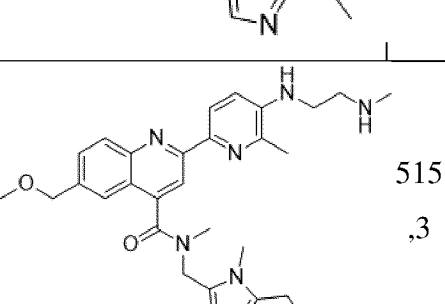
483	 521 ,2		0,04183	0,03469	0,02524	0,0188
484	 516 ,2		5,118	3,782	2,367	2,285
485	 472 ,2		0,004868	0,1068	0,08774	0,0124
486	 529 ,3		0,05982	0,3145	0,08949	0,0301
487	 474 ,2		10	11,75	6,725	4,077

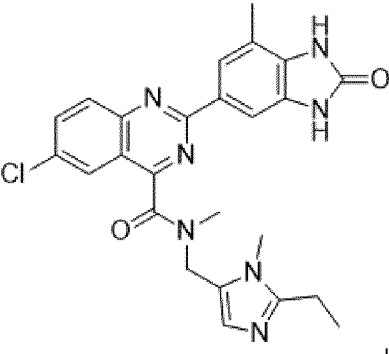
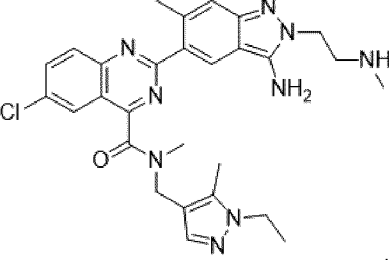
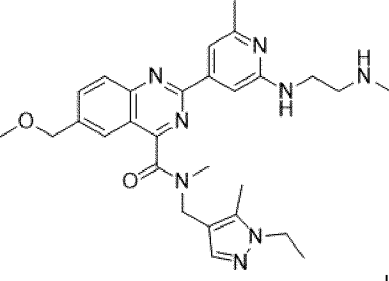
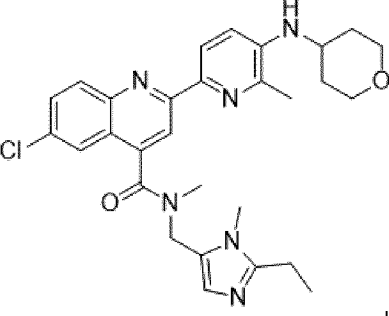
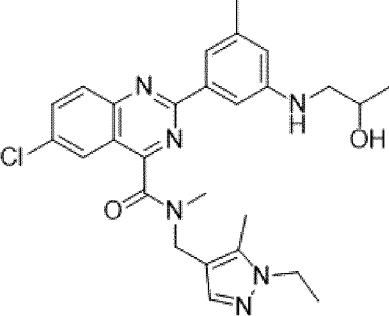
488	 488 ,2		0,2196	0,5436	1,009	0,466
489	 489 ,3		0,03391	0,1105	0,06743	0,0108
490	 490 ,2		0,03279	0,4848	0,4922	0,1289
491	 491 ,2		0,01718	0,3664	0,08489	0,0096
492	 492 ,3		7,239	2,395	1,673	5,994

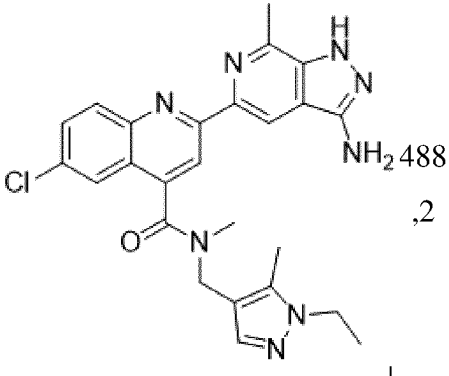
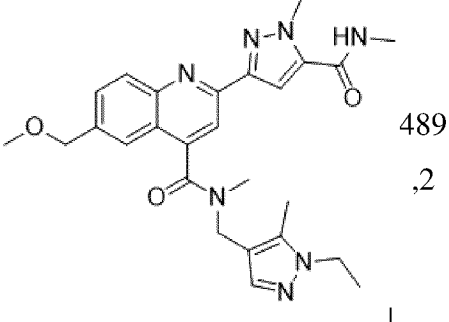
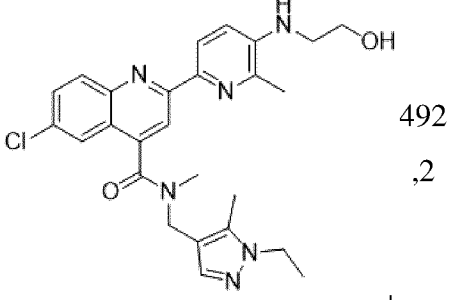
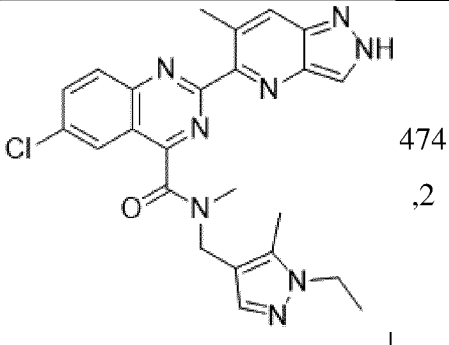
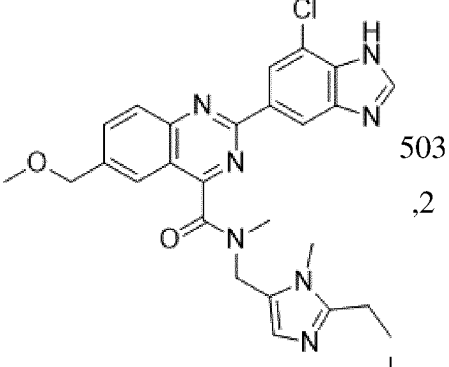
493	 z	531,2		0,168	7,868	6,396	0,8543
494		519,3	520,3	0,01939	0,1028	0,06563	0,0079
495		489,2	490,2	0,02927	0,1526	0,1395	0,0163
496		546,3	547,3	0,1672	0,937	0,6887	0,0599
497		531,3	532,3	0,8458	1,626	2,564	0,6606

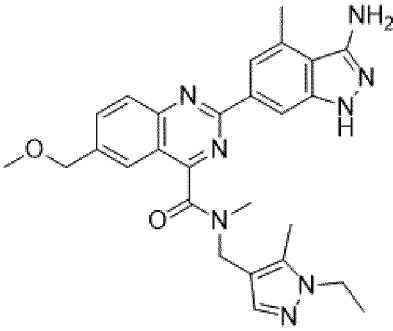
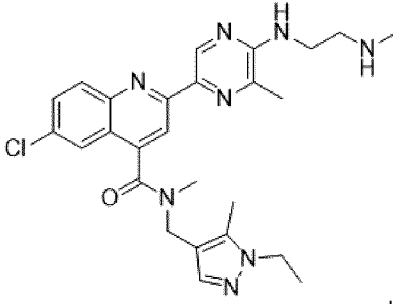
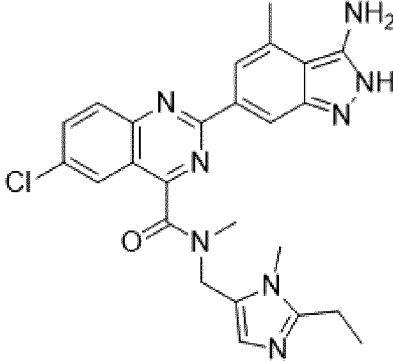
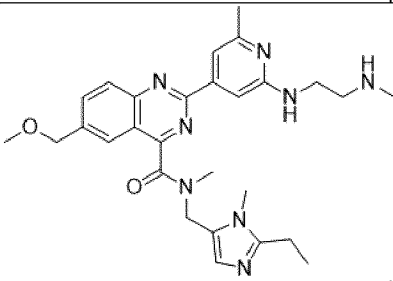
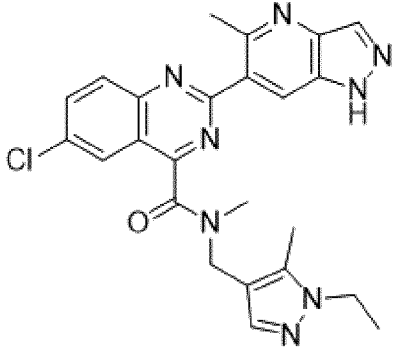
498	 548,2	549,3	5,08	5,547	2,876	4,98
499	 484,2	485,3	0,01491	0,1366	0,1828	0,0035
500	 484,2	485,3	0,02534	0,371	0,4093	0,0285
501	 527,3	528,3	0,1485	3,888	1,153	0,0368
502	 463,2	464,2	10,62	2,527	9,01	4,849

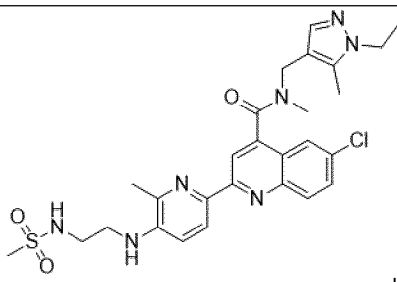
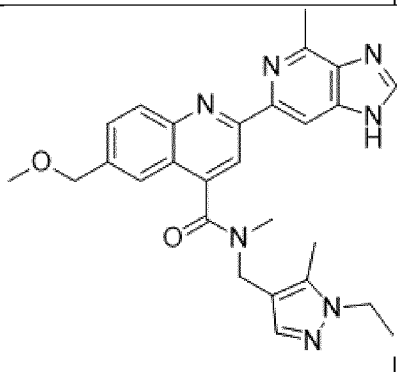
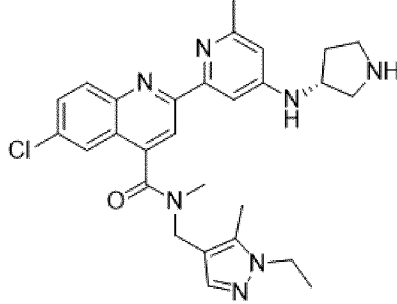
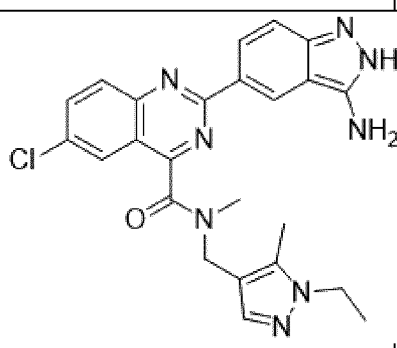
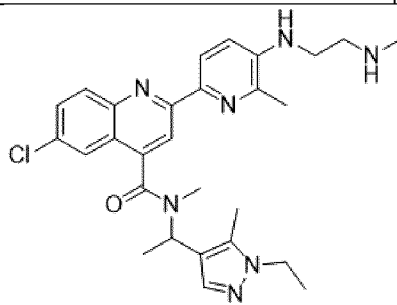
503	 584,2	585,3	9,85	17,1	7,61	9,278
504	 492,2	493,3	5,775	3,991	3,734	1,995
505	 492,2	493,2	4,524	2,335	5,963	3,277
506	 469,2	470,3	0,06478	0,1851	0,5673	0,0076
507	 545,2	546,3	0,5563	1,598	1,01	1,36
508	 498,2	499,2	0,04634	0,174	0,2115	0,0224

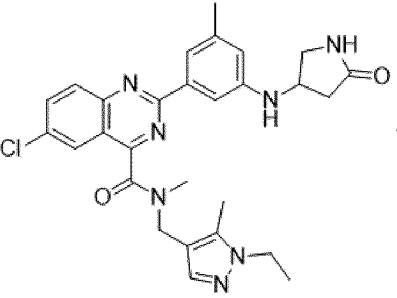
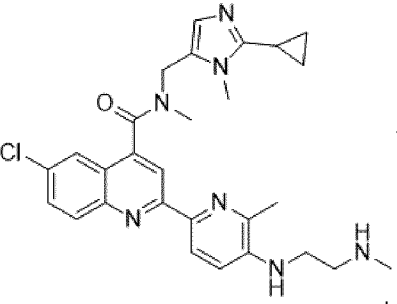
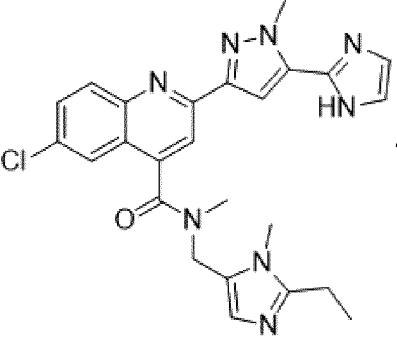
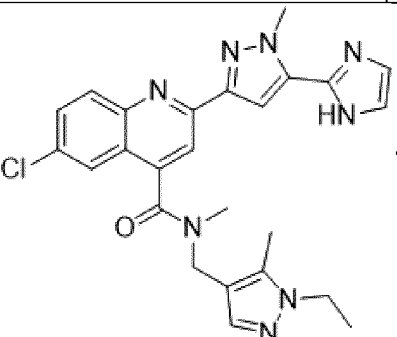
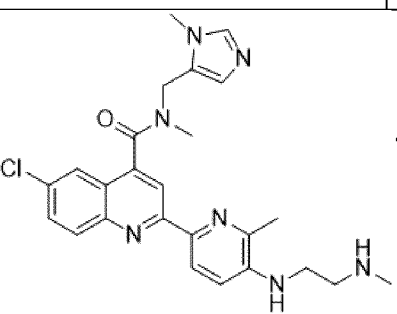
509		513,3	0,03377	0,07637	0,06647	0,0132
510		470,2	0,06289	0,2249	0,4654	0,0093
511		493,2	0,1978	0,9286	0,9977	0,457
512		480,2	0,01521	0,1042	0,1105	0,004
513		516,3	0,0684	0,4702	0,203	0,035

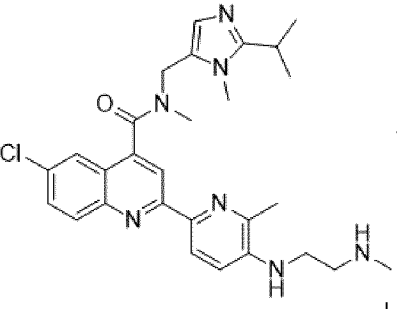
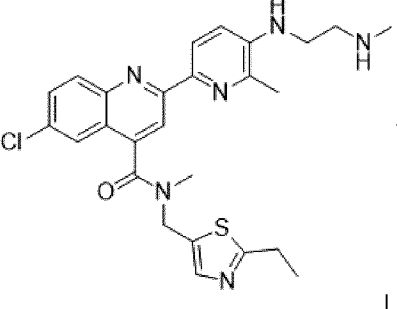
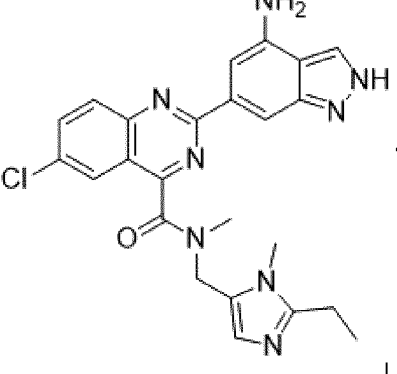
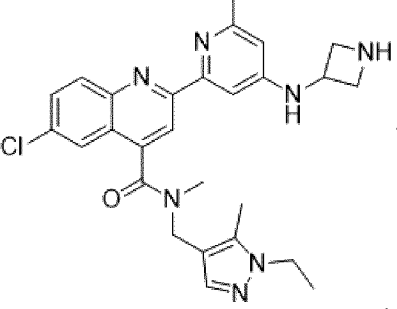
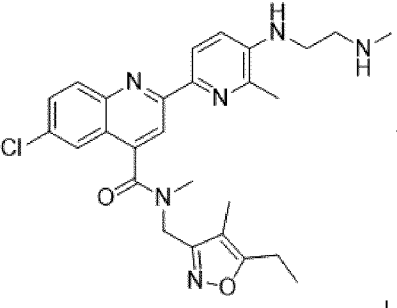
514	 489,2	490,1	0,008958	0,4705	0,3628	0,0027
515	 545,2	546,2	0,0705	0,1658	0,07851	0,0494
516	 516,3	517,3	0,05835	0,1943	0,1247	0,0465
517	 532,2	533,2	0,03609	0,1594	0,1074	0,0121
518	 506,2	507,2	0,03817	1,339	1,528	0,2596

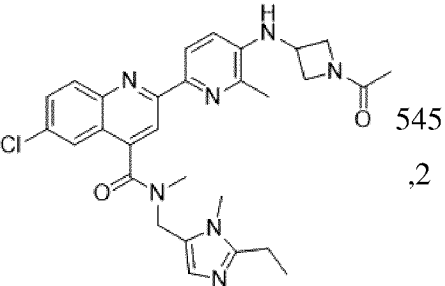
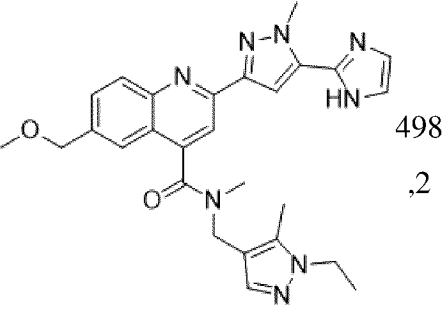
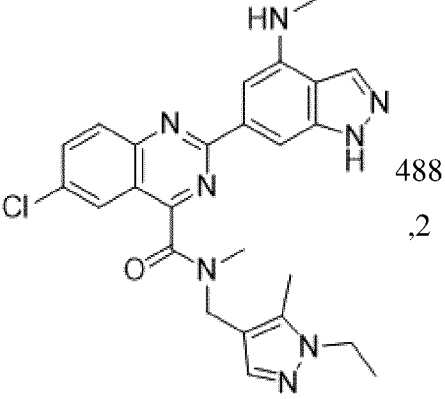
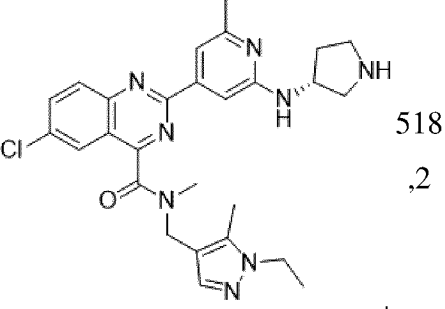
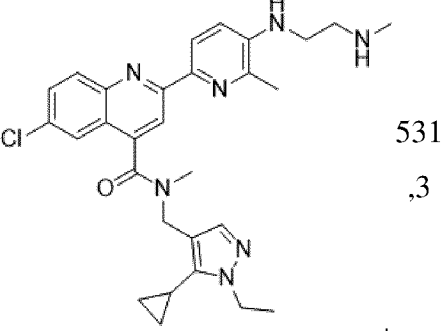
519	 488,2	489,2	0,03142	0,253	0,3255	0,107
520	 489,2	490,3	0,0807	0,3343	0,6502	0,0238
521	 492,2	493,3	0,01004	0,0804	0,11	0,0071
522	 474,2	475,2	26,04	16,65	8,065	16,6
523	 503,2	504,1	0,006218	0,07409	0,03473	0,0027

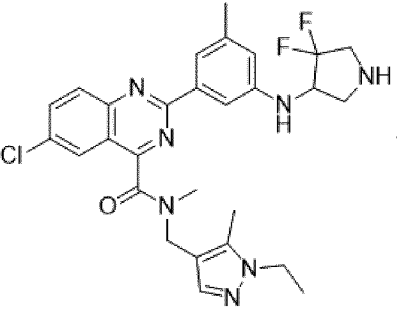
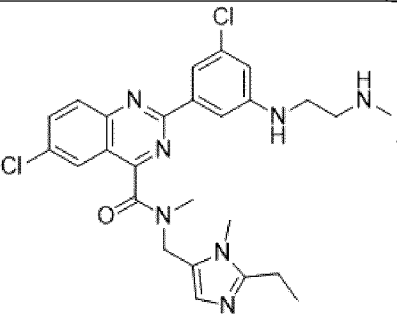
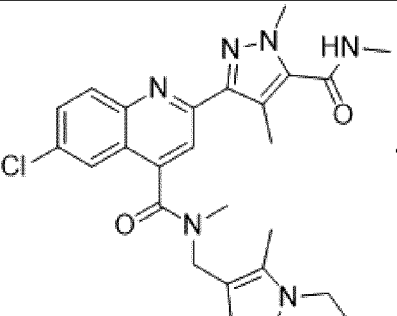
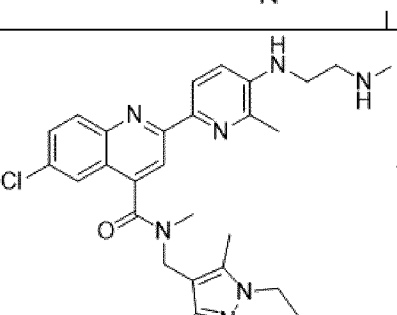
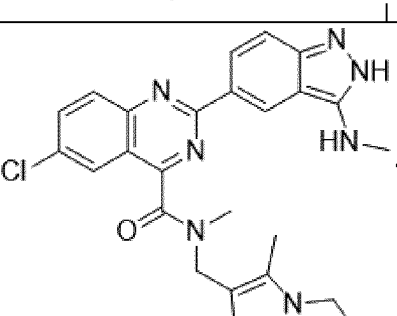
524	 498,2	499,3	0,01599	0,08142	0,1634	0,004
525	 506,2	507,3	0,05402	0,2605	0,3133	0,1416
526	 488,2	489,2	0,006424	0,04648	0,07195	0,002
527	 516,3	517,3	0,06725	0,7976	0,295	0,0212
528	 474,2	475,1	1,065	0,6033	1,107	1,052

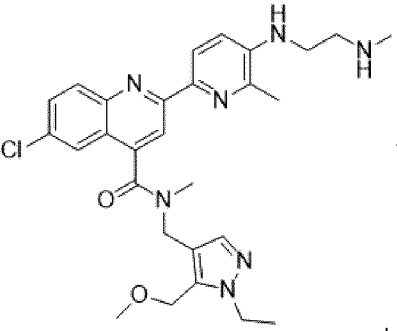
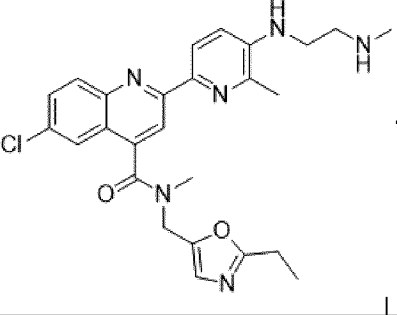
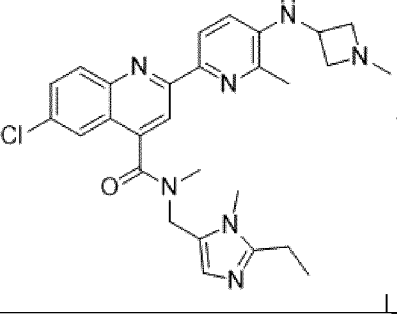
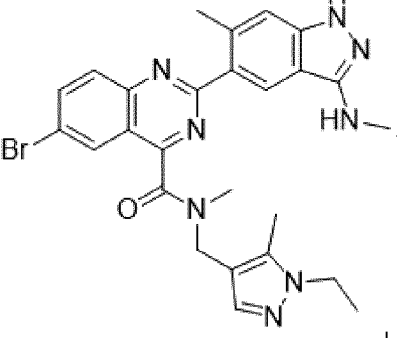
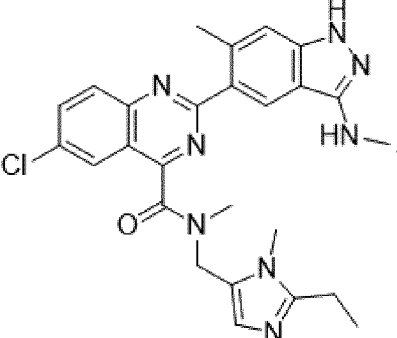
529	 569,2	570,2	0,02075	0,1374	0,2375	0,0104
530	 483,2	484,2	0,05027	0,1538	0,2476	0,0125
531	 517,2	518,3	0,02988	0,3496	0,08889	0,0063
532	 474,2	475,1	0,01726	0,1585	0,2883	0,0154
533	 519,3	520,2	0,1829	0,1593	0,07962	0,0324

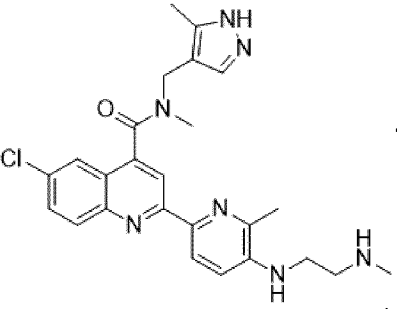
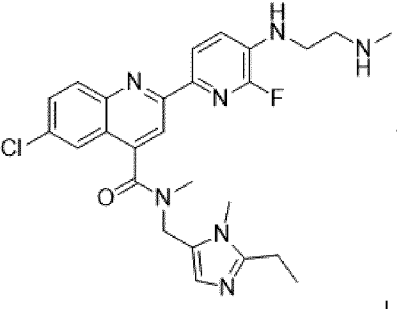
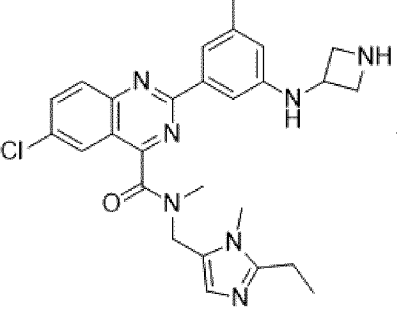
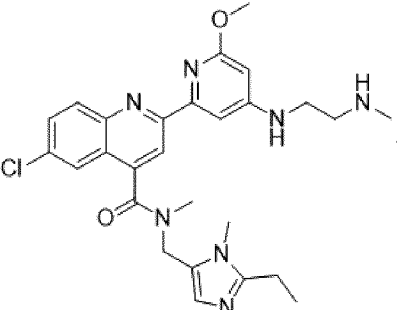
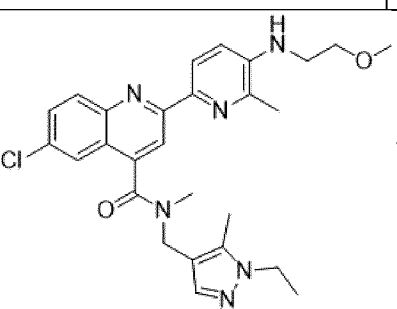
539	 531,2	532,2	0,03042	0,7138	1,342	0,0262
540	 517,2	518,2	0,02046	0,08281	0,02329	0,0061
541	 488,2	489,1	0,01117	0,1045	0,08542	0,0027
542	 488,2	489,1	0,006915	0,0535	0,05665	0,0024
543	 477,2	478,2	8,544	6,817	2,264	8,959

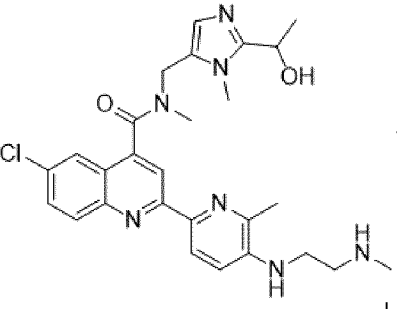
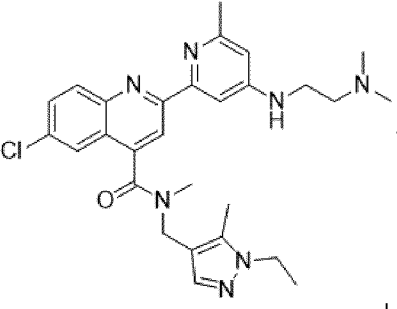
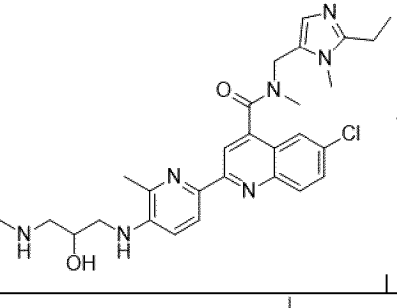
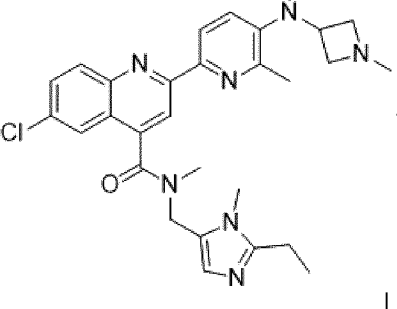
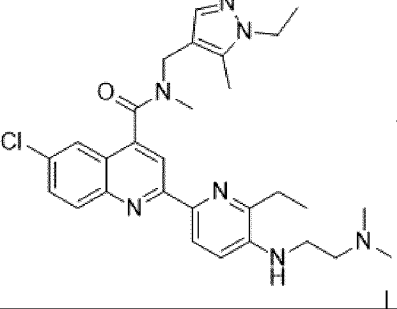
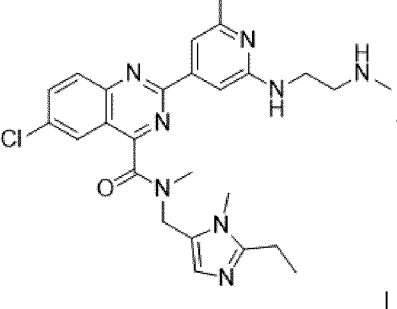
544	 519,3	520,3	0,01462	0,1244	0,04253	0,006
545	 508,2	509,1	0,01724	0,1486	0,1847	0,0141
546	 474,2	475,1	0,0137	0,113	0,09644	0,0337
547	 503,2	504,2	0,02376	0,5499	0,105	0,0125
548	 506,2	507,2	2,024	2,151	1,865	2,164

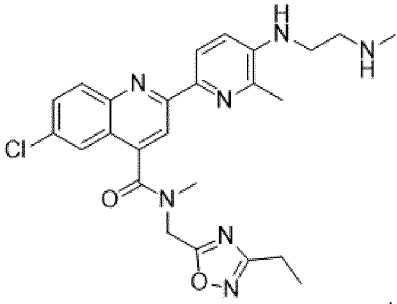
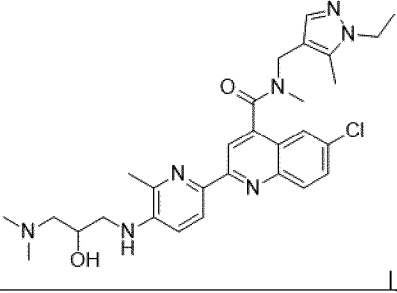
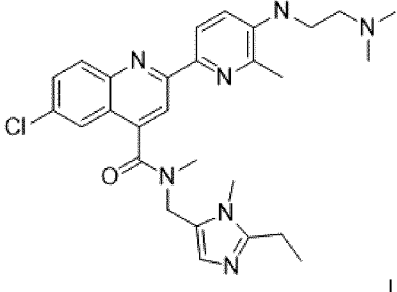
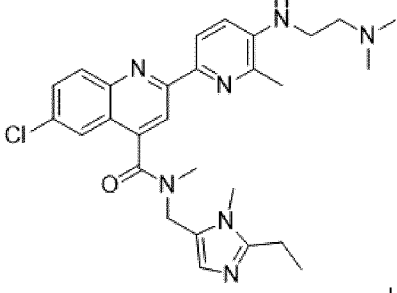
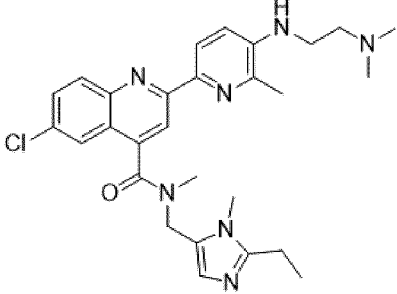
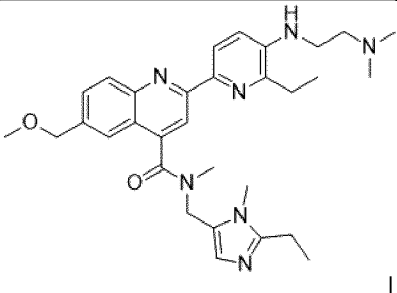
549		546,2	0,03494	0,2397	0,1503	0,0124
550		499,3	0,03219	0,1281	0,2472	0,0141
551		489,3	0,02699	0,1529	0,2329	0,1366
552		519,2	0,01335	0,04974	0,07224	0,0063
553		532,3	0,05251	0,4665	0,7626	0,5348

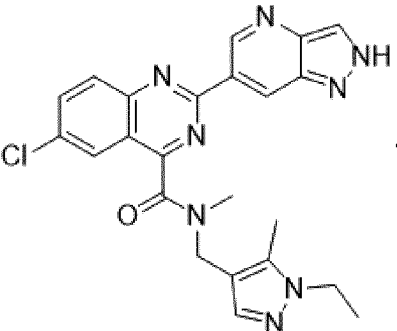
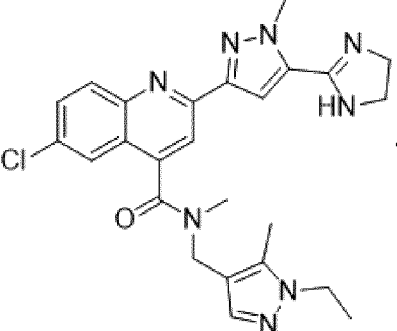
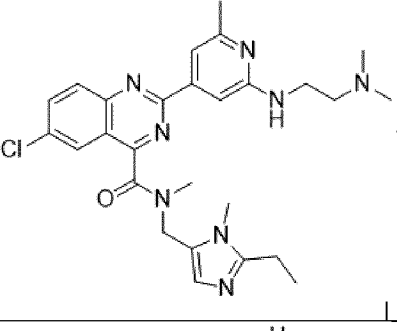
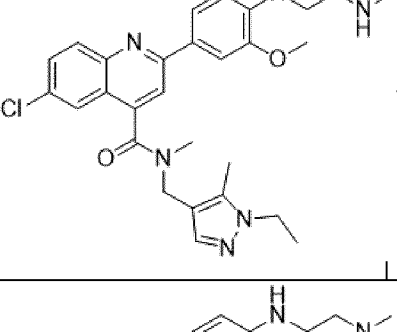
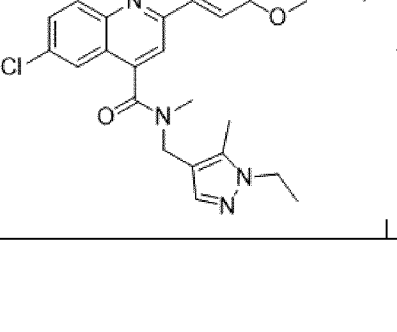
554	 553,2	554,2	0,05348	1,069	1,667	0,1732
555	 525,2	526,1	0,02281	0,2256	0,1022	0,0071
556	 493,2	494,1	50	20	6,286	50
557	 519,3	520,3	14,12	18,35	6,803	5,201
558	 488,2	489,2	0,004272	0,03926	0,07626	0,0015

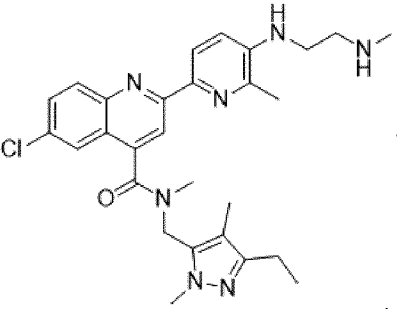
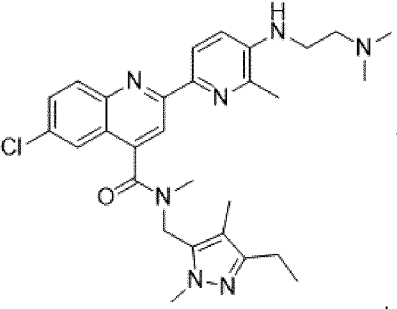
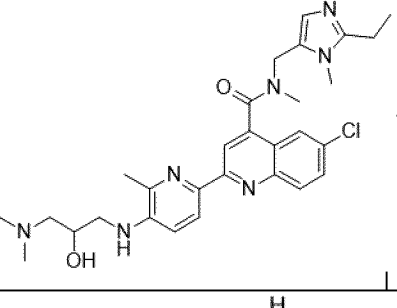
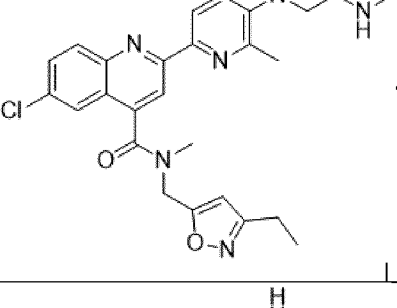
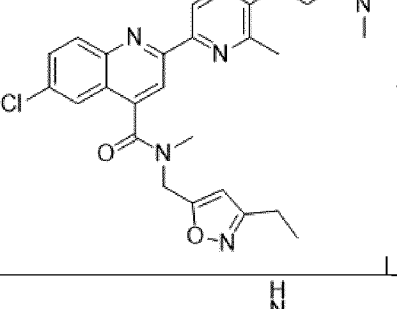
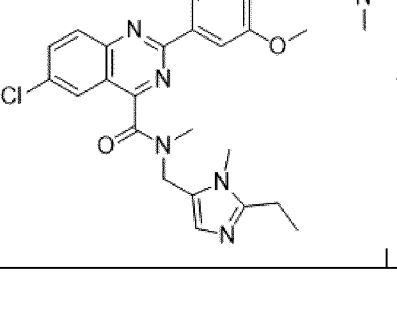
559	 535,2	536,2	0,593	0,8377	1,244	2,053
560	 492,2	493,2	0,1425	0,2424	0,4483	0,412
561	 517,2	518,2	0,01909	0,05822	0,02279	0,0065
562	 546,1	547,1	0,04944	0,1545	0,08787	0,0149
563	 502,2	503,2	0,01346	0,05538	0,03754	0,0057

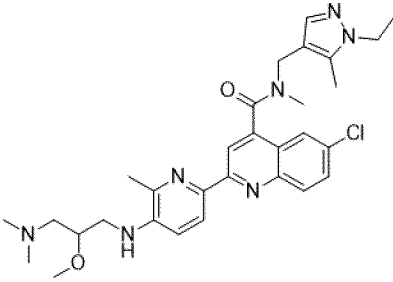
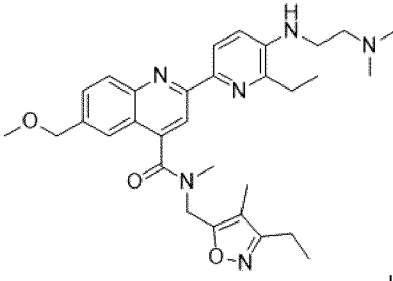
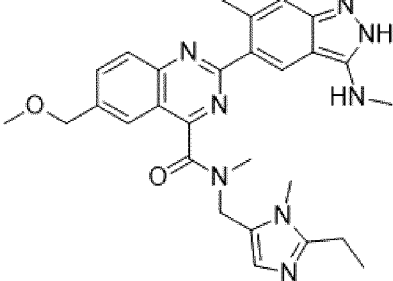
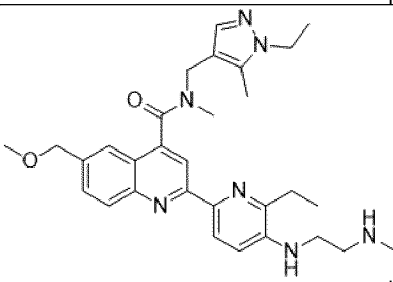
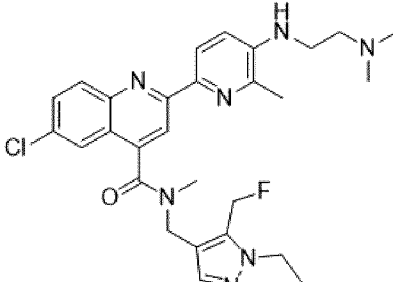
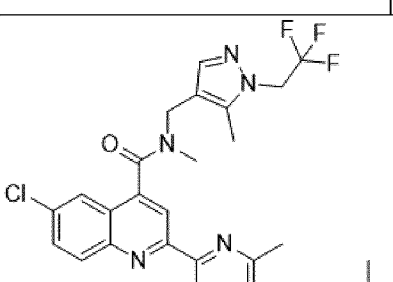
564	 477,2	478,2	50	20	9,527	50
565	 509,2	510,2	0,05115	0,1534	0,1929	0,0338
566	 503,2	504,2	0,03753	0,8159	0,3379	0,0113
567	 521,2	522,2	0,07966	0,07785	0,03199	0,0222
568	 506,2	507,2	0,02364	0,1272	0,2599	0,0311

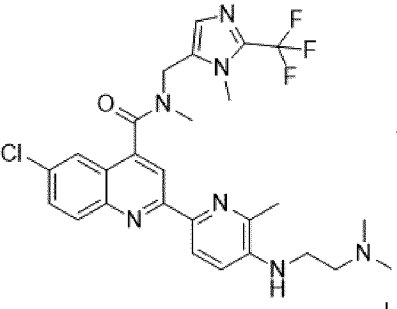
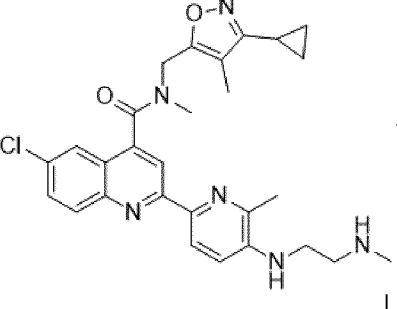
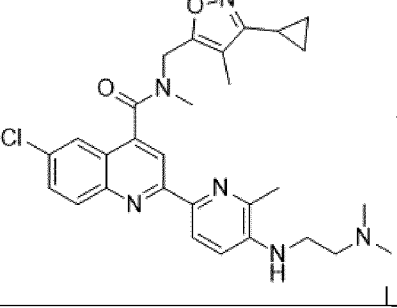
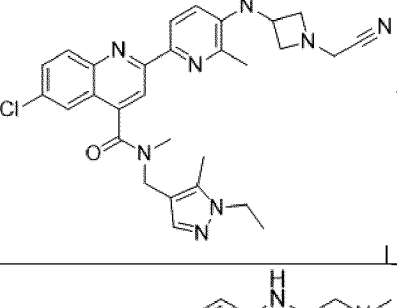
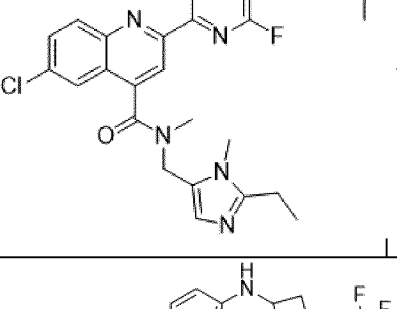
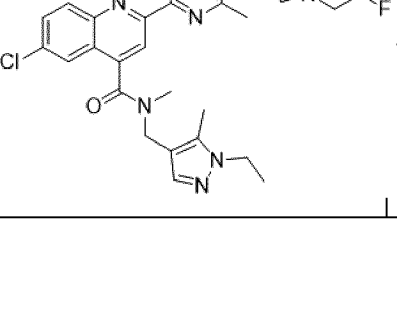
569	 521,2	522,1	8,647	14,19	9,327	9,478
570	 519,3	520,3	0,04501	0,07626	0,03012	0,0137
571	 535,2	536,3	0,02542	0,4282	0,1175	0,0111
572	 531,3	532,2	0,1161	0,1966	0,1331	0,0233
573	 533,3	534,3	0,04652	0,05265	0,04931	0,0454
574	 506,2	507,2	0,04795	0,149	0,06133	0,0169

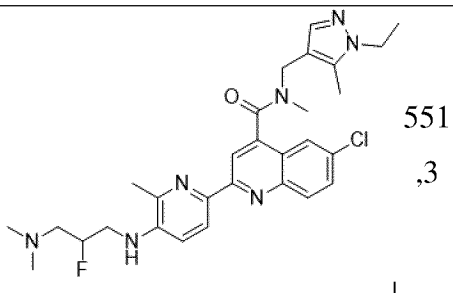
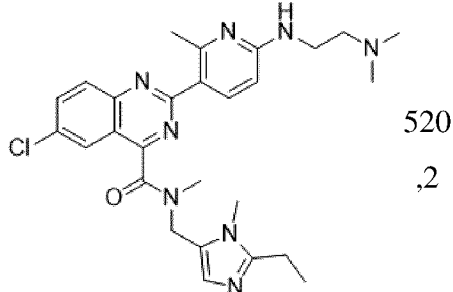
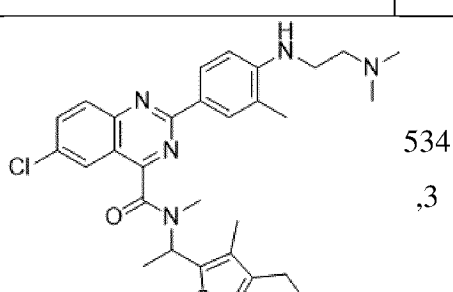
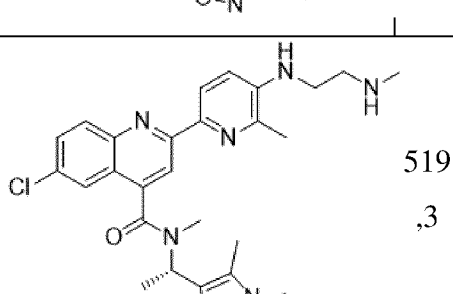
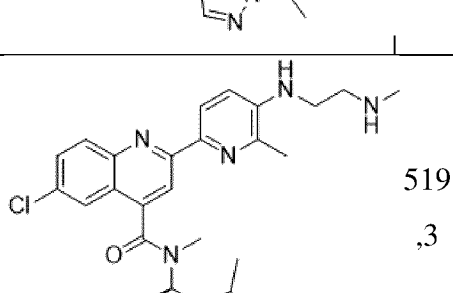
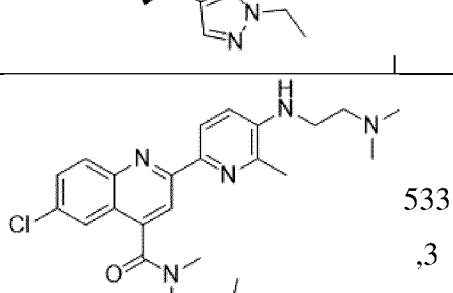
575	 493,2	494,2	3,381	1,523	1,529	3,866
576	 549,3	550,2	0,02705	0,03177	0,02113	0,0106
577	 519,3	520,2	0,04292	0,08543	0,03123	0,0187
578	 519,3	520,3	0,04203	0,1037	0,04322	0,0155
579	 519,3	520,1	0,02327	0,1357		0,009
580	 543,3	544,3	0,06587	0,1755	0,1299	0,0439

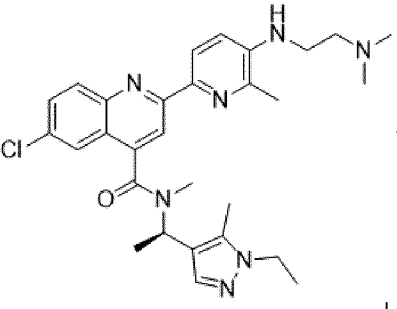
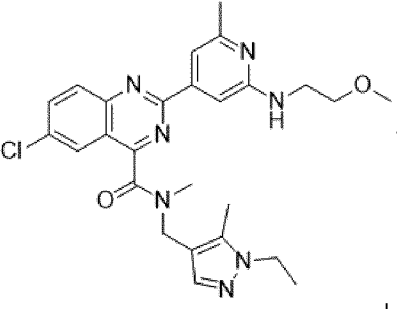
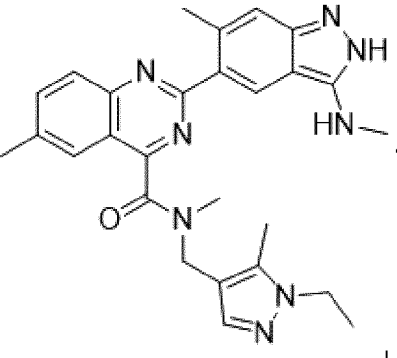
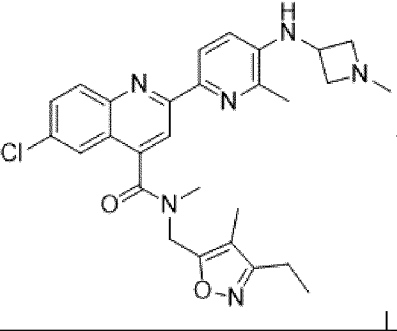
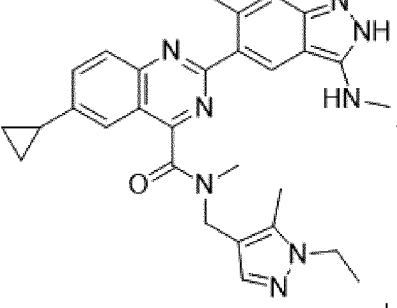
581	 460,2	461,2	3,315	0,5133	0,8394	1,432
582	 490,2	491,2	0,02578	0,0655	0,1224	0,0093
583	 520,2	521,3	0,03405	0,02972	0,01078	0,0142
584	 520,2	521,3	0,04453	0,273	0,165	0,2212
585	 534,3	535,3	0,1037	0,3318	0,1774	0,9032

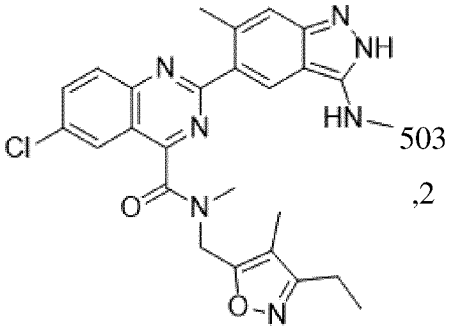
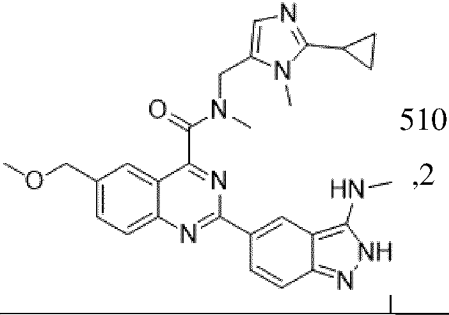
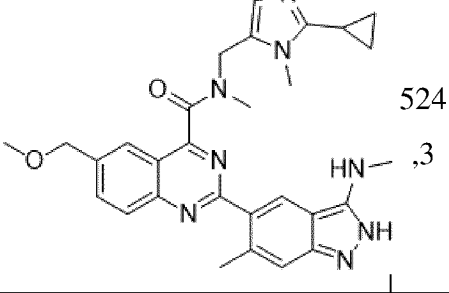
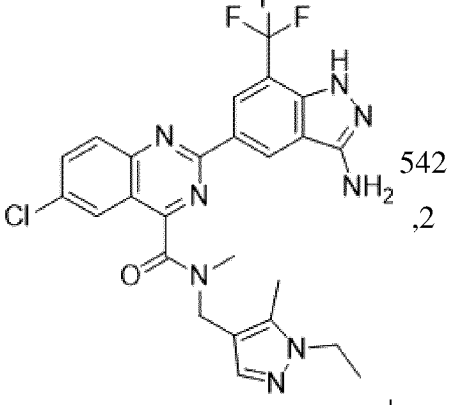
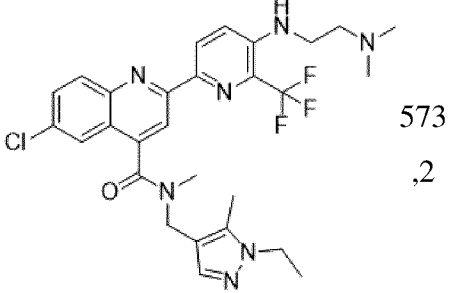
586	 519,3	520,3	19,37	7,239	2,129	23,28
587	 533,3	534,2	14,16	8,025	1,608	17,34
588	 549,3	550,2	0,02857	0,07326	0,02785	0,0089
589	 492,2	493,2	0,04672	0,2436	0,2107	0,3053
590	 506,2	507,3	0,3364	0,4026	0,3895	0,7341
591	 535,2	536,2	0,02885	0,09948	0,03509	0,029

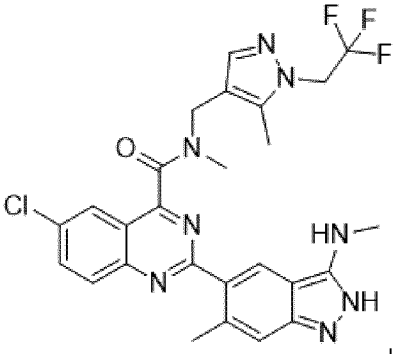
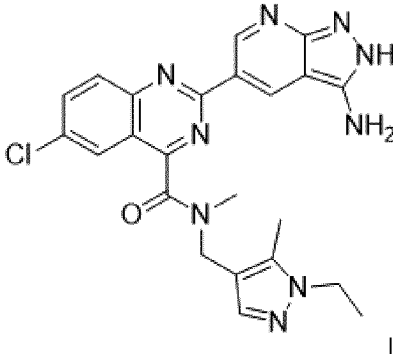
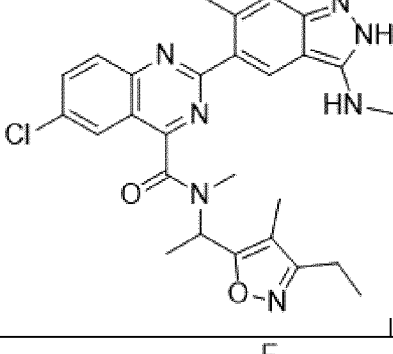
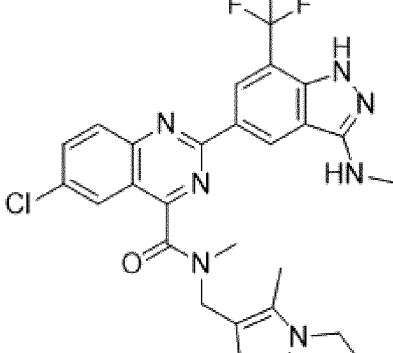
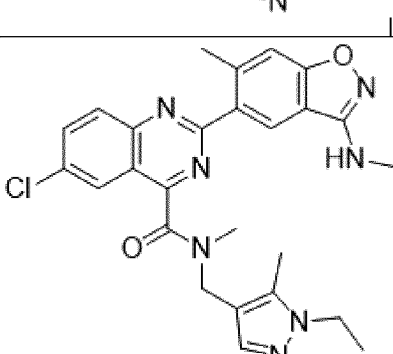
592	 563,3	564,2	0,03552	4,5	7,228	0,0109
593	 544,3	545,2	0,05386	0,1698	0,1029	0,1748
594	 512,3	513,3	0,03656	0,1135	0,05835	0,0136
595	 529,3	530,3	0,05161	0,1446	0,09907	0,0599
596	 537,2	538,2	0,1797	0,5866	0,9979	0,6927
597	 573,2	574,3	0,03616	0,07259	0,07871	0,0285

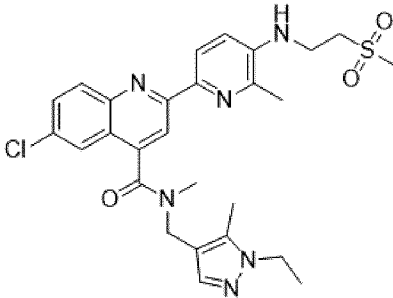
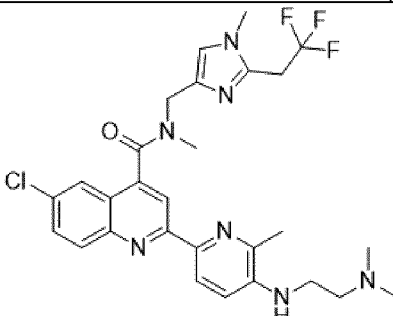
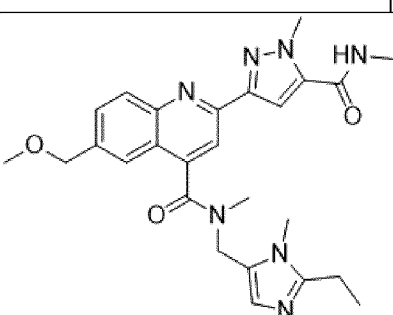
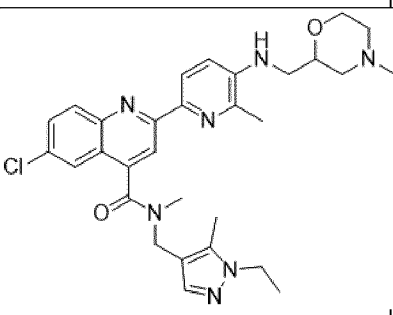
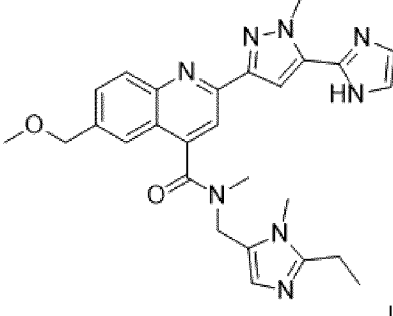
598	 559,2	560,2	0,1055	0,3161	0,2828	0,2818
599	 518,2	519,3	0,5177	1,603	1,259	1,75
600	 532,2	533,3	2,588	1,543	1,155	3,835
601	 542,2	543,3	0,04489	0,1428	0,07258	0,0302
602	 523,2	524,2	0,04278	0,303	0,3001	0,0513
603	 585,2	596,3	0,04867	0,1745	0,253	0,0203

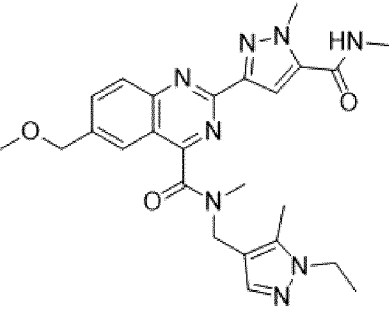
604	 551,3	552,3	0,0285	0,06481	0,02838	0,0114
605	 520,2	521,2	0,5328	0,9431	0,4473	3,088
606	 534,3	535,2	0,03033	0,2944	0,08072	0,014
607	 519,3	520,3	6,51	3,267	1,967	3,377
608	 519,3	520,3	0,0928	0,1071	0,03897	0,0264
609	 533,3	534,3	15,68	2,727	1,514	5,529

610	 533,3	534,3	0,05957	0,08504	0,03775	0,0209
611	 507,2	508,2	0,07361	0,3446	0,3119	0,4926
612	 482,3	483,3	0,01805	0,04631	0,04086	0,0066
613	 518,2	519,2	0,01908	0,05377	0,05175	0,0112
614	 508,3	509,2	0,02294	0,03209	0,03463	0,0087

615	 503,2	504,2	0,009745	0,02915	0,0195	0,0031
616	 510,2	511,3	0,0251	0,1023	0,1597	0,0144
617	 524,3	525,2	0,04084	0,08762	0,08413	0,0133
618	 542,2	543,2	0,05375	0,2482	0,7006	0,2848
619	 573,2	574,2	0,02379	0,05991	0,03249	0,0145

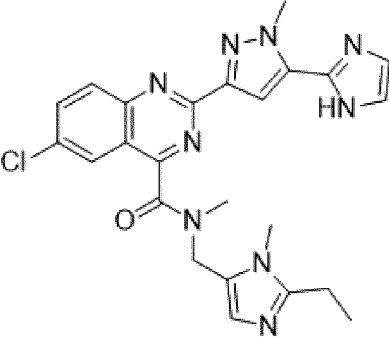
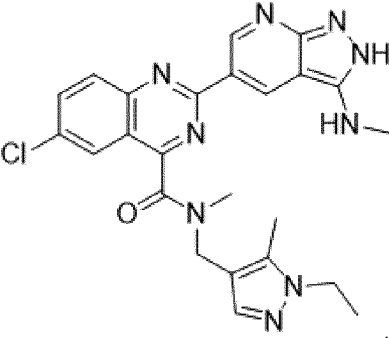
620	 556,2	557,2	0,02515	0,06721	0,0777	0,0123
621	 475,2	476,1	0,216	0,2221	0,3913	0,3972
622	 517,2	518,1	0,1072	1,323	2,3	0,3826
623	 556,2	557	0,04386	0,2299	0,711	0,0283
624	 503,2	504,1	0,01835	0,1126	0,2838	0,0092

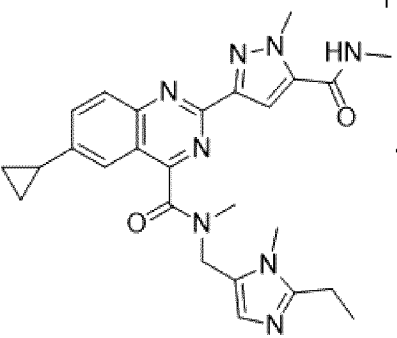
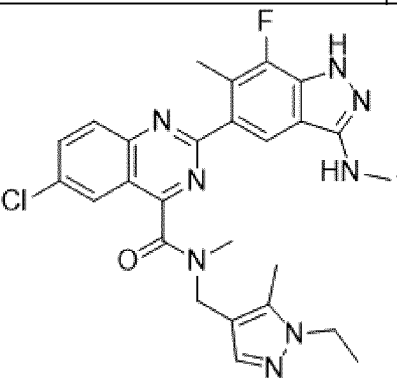
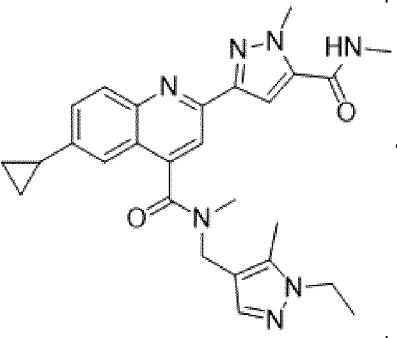
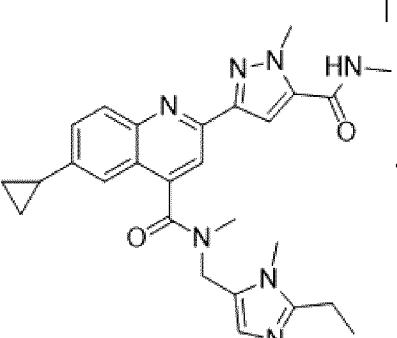
625	 554,2	555,1	0,01921	0,114	0,163	0,0113
626	 573,2	574,2	3,31	3,212	5,776	4,238
627	 489,2	490,1	0,04956	0,2712	0,506	0,0156
628	 561,3	562,1	3,629	3,296	0,997	1,731
629	 498,2	499,1	0,034	0,2561	0,292	0,0168

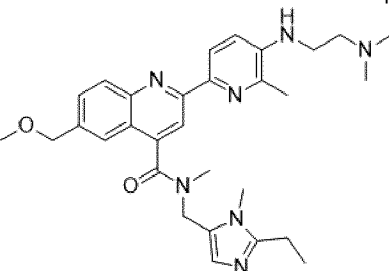
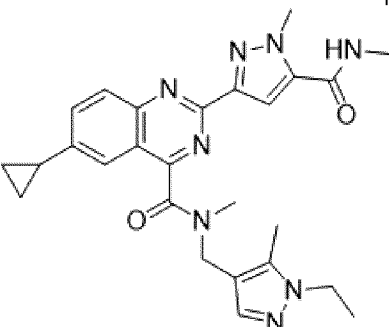
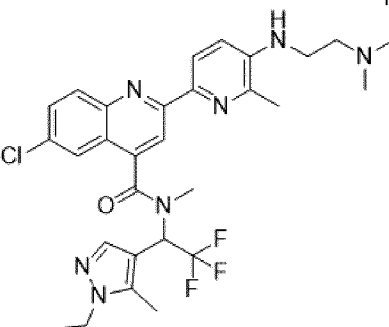
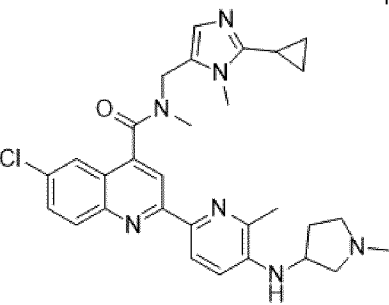
630		490,2	491,2	0,1488	0,341	0,072
-----	---	-------	-------	--------	-------	-------

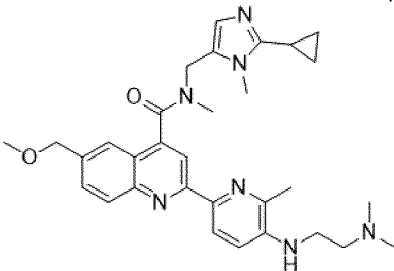
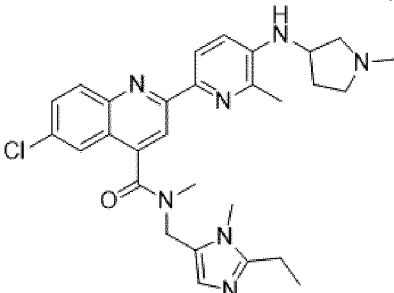
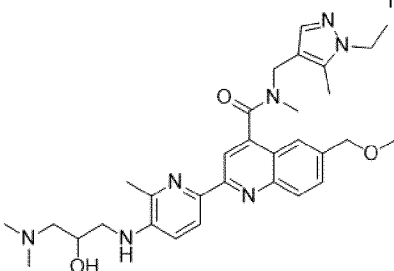
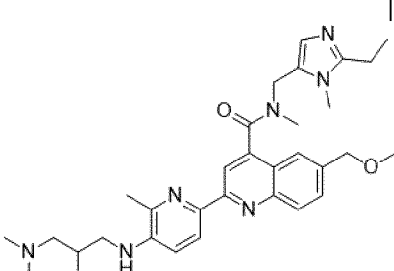
[000202]

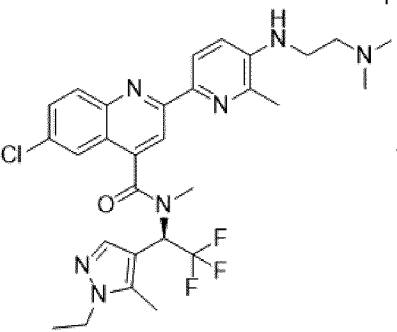
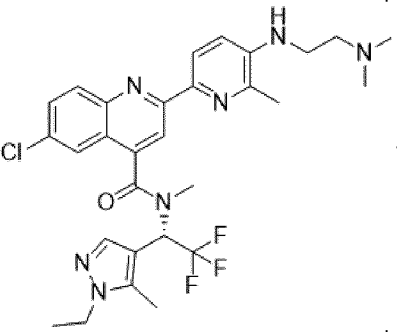
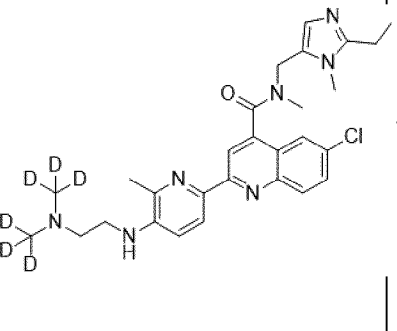
[000203] Таблица 3. Иллюстративные соединения и соответствующие данные

<u>Номер соединения</u>	<u>СТРУКТУРА</u>	<u>Мо л. м.</u>	<u>Устан ов- ленна я масса М+1</u>	<u>CREBB</u> <u>Р IC₅₀ по</u> <u>данным</u> <u>биохими</u> <u>=</u> <u>ческого</u> <u>анализа</u> <u>(в</u> <u>микро-</u> <u>молях)</u>	<u>CREBB</u> <u>Р ICW</u> <u>IC₅₀ (в</u> <u>микро-</u> <u>молях)</u>	<u>CREBB</u> <u>Р НТР</u> <u>IC₅₀ (в</u> <u>микро-</u> <u>молях)</u>	<u>EP300</u> <u>IC₅₀ по</u> <u>данным</u> <u>биохими</u> <u>=</u> <u>ческого</u> <u>анализа</u> <u>(в</u> <u>микро-</u> <u>молях)</u>
631		489,2	490,1	0,0167	0,1246	0,1939	0,0088
632		489,2	490,1	0,0032	0,0421	0,105	0,0046

633	 486,2	487,1	0,0343	0,2266	0,3688	0,0146
634	 520,2	521,2	50	20	20	50
635	 485,3	486,1	0,0242	0,0526	0,143	0,0066
636	 485,3	486,1	0,0248	0,0654	0,1324	0,0056

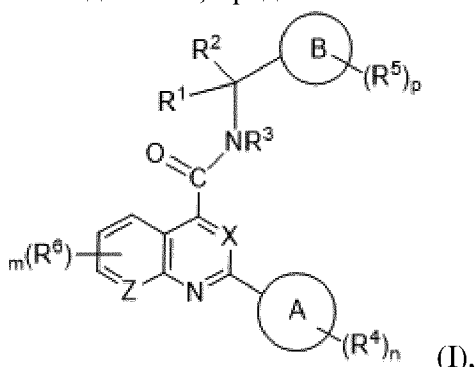
637		529,3	530,2	0,0987	0,4199	0,2949	0,0344
638		486,2	487,1	0,1162	0,1241	0,357	0,0662
639		587,2	588,1	50	20	2,171	50
640		543,3	544,1	0,0246	0,1353	0,0487	0,009

641		541,3	542,2	0,0733	0,1997	0,111	0,0221
642		531,3	532,1	0,0281	0,0866	0,0334	0,0091
643		559,3	560,2		0,327	0,233	
644		559,3	560,2		0,7005	0,2692	

645		587,2	588,1		19,95	2,43	
646		587,2	588,1		19,15	2,768	
647		525,3	526,2		0,1569	0,0597	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH или N;

Z представляет собой N, CH или CR⁶;

кольцо A представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероцикл;

кольцо B представляет собой 5-членный N-содержащий гетероарил;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, галогена, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂ и -S(O)₂N(R^{1a})₂;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоцикла и гетероцикла, или два R^{1a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоцикла, гетероцикла, галогена, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{4a}, -S(O)N(R^{4a})₂, -S(O)₂N(R^{4a})₂ и P(O)(R^{4a})₂;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоцикла, гетероцикла и P(O)(R^{7a})₂, или два R^{4a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R⁵ в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₆алкил или карбоцикл, или два R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R⁶ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, карбоцикла, гетероцикла, галогена, -CN, -C(O)R^{6a}, -C(O)₂R^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})S(O)₂R^{6a}, -OR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -

$\text{OC(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{SR}^{6a}$, $-\text{S(O)R}^{6a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{S(O)N(R}^{6a})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{6a})_2$ и $-\text{P(O)(R}^{6a})_2$;

R^{6a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила; или два R^{6a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{C(O)N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)R}^7$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{N(R}^7)\text{C(O)N(R}^7)_2$, $-\text{N(R}^7)\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OC(O)R}^7$, $-\text{OC(O)N(R}^7)_2$, $-\text{SR}^7$, $-\text{S(O)R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)N(R}^7)_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^7)_2$ и $-\text{P(O)(R}^7)_2$; и

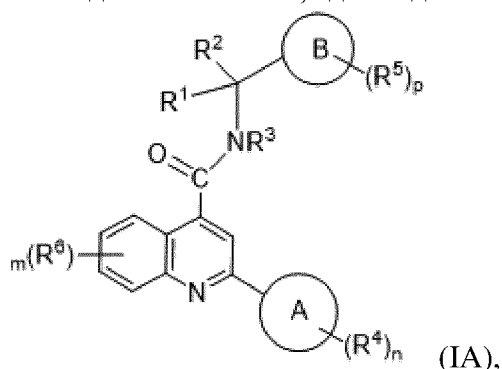
R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{7a}$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{C(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)R}^{7a}$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{N(R}^{7a})\text{C(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{N(R}^{7a})\text{S(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{OC(O)R}^{7a}$, $-\text{OC(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{S(O)R}^{7a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{S(O)N(R}^{7a})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})_2$ и $-\text{P(O)R}^{7a}$; и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, и Z представляет собой N.

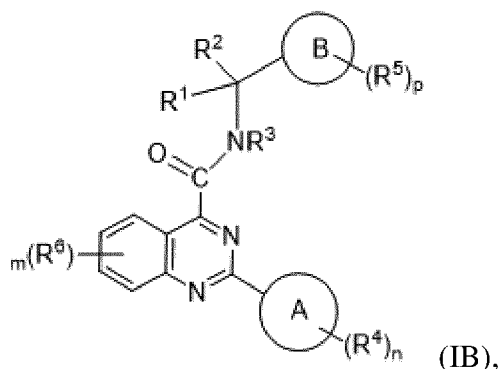
3. Соединение по п. 1, где только один из X и Z представляет собой N.

4. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



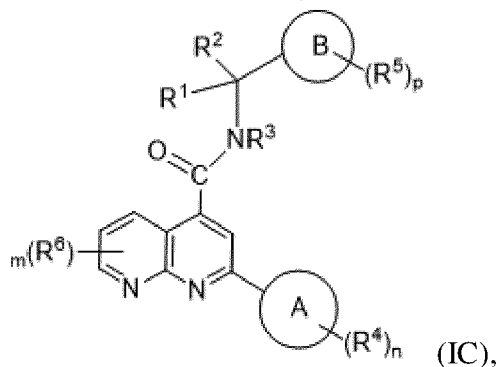
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой N-содержащий гетероарил, содержащий один атом азота.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой N-содержащий гетероарил, содержащий два атома азота.

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой пиррол, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол или изотиазол.

10. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой пиразол или имидазол.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой пиразол.

12. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо В представляет собой имидазол.

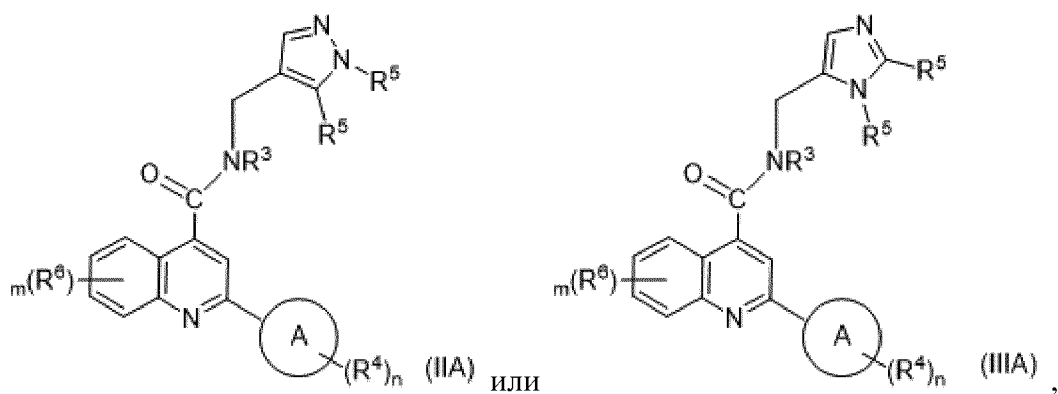
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила и галогена.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил или галоген.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H.

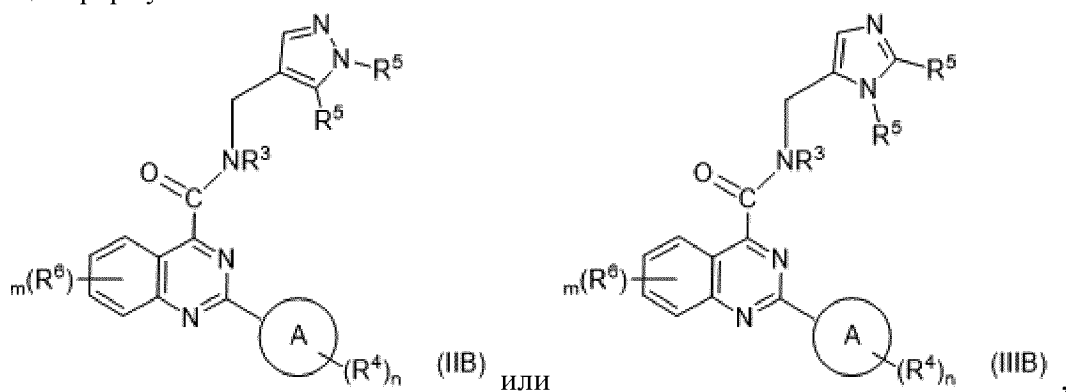
16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H, и R^3 представляет собой метил.

17. Соединение по любому из пп. 1-6 и пп. 8-16, где соединение представлено следующей формулой:



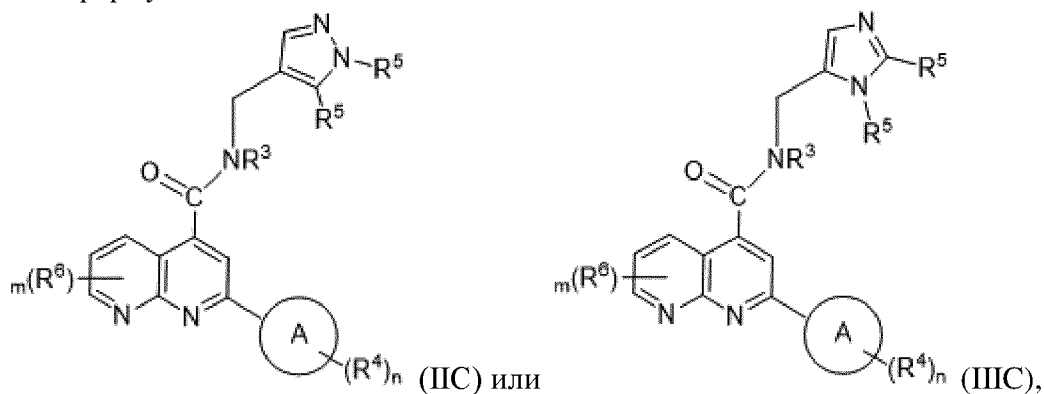
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому из пп. 1-6 и пп. 8-16, где соединение представлено следующей формулой:



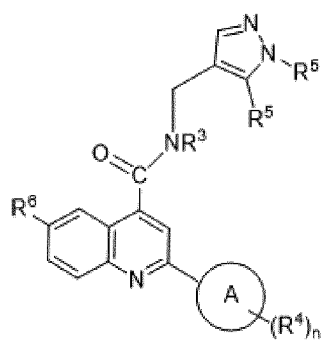
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из пп. 1-6 и пп. 8-16, где соединение представлено следующей формулой:

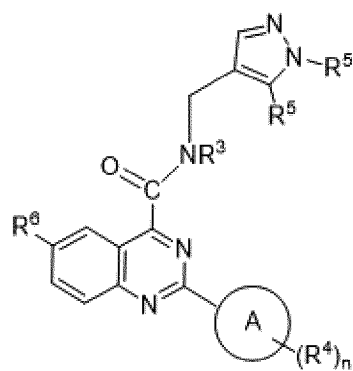


или его фармацевтически приемлемая соль.

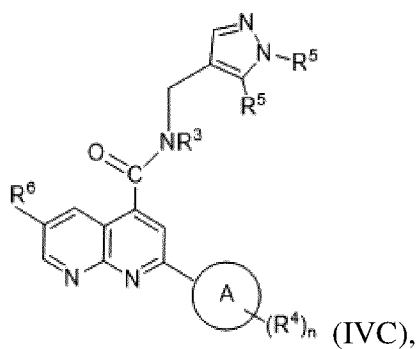
20. Соединение по любому из пп. 1-6 и пп. 8-16, где соединение представлено следующей формулой:



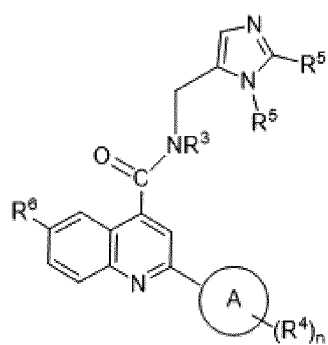
(IVA),



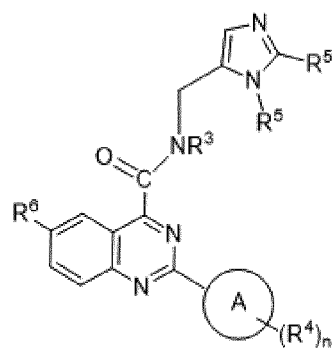
(IVB),



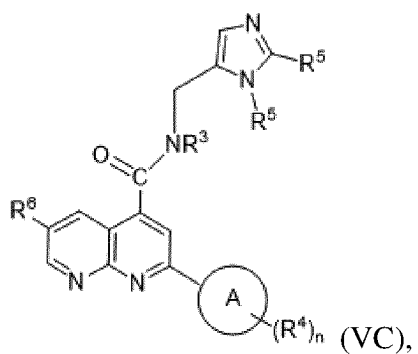
(IVC),



(VA),



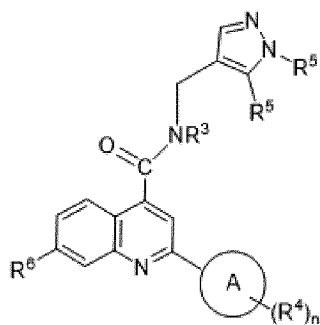
(VB),



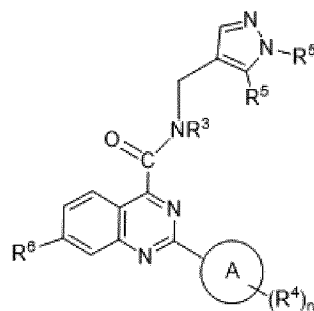
(VC),

или его фармацевтически приемлемая соль.

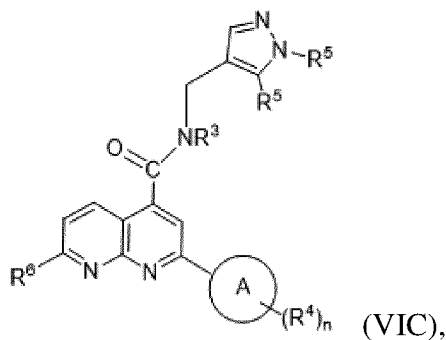
21. Соединение по любому из пп. 1-6 и пп. 8-16, где соединение представлено следующей формулой:



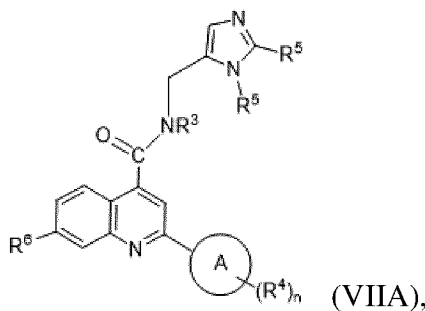
(VIA),



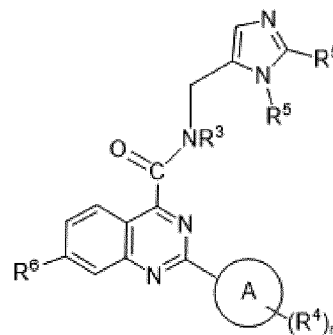
(VIB),



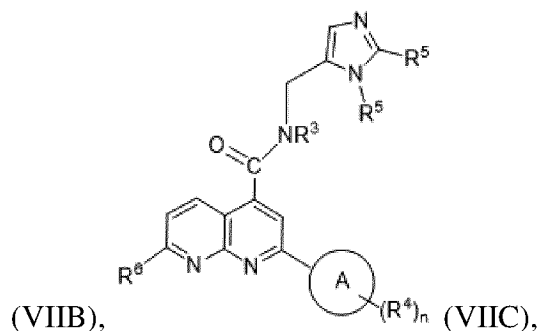
(VIC),



(VIIA),



(VIIB),



(VIIB),

(VIIC),

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где

R^6 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, 4-6-членного гетероцикла, галогена, $-CN$, $-OR^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-S(O)_2R^{6a}$ и $-P(O)(R^{6a})_2$; и

R^{6a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

при этом каждый из C_{1-6} алкила, фенила и 5-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-N(R^7)_2$, $-OR^7$ и фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-CN$, галогена и $-OR^{7a}$;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

23. Соединение по п. 22, где

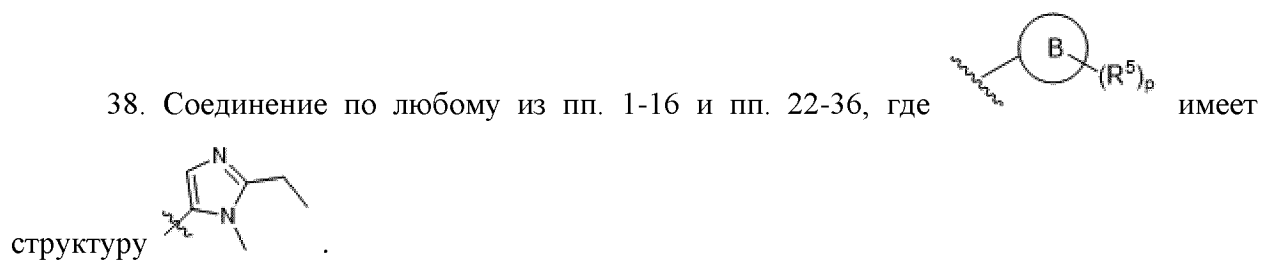
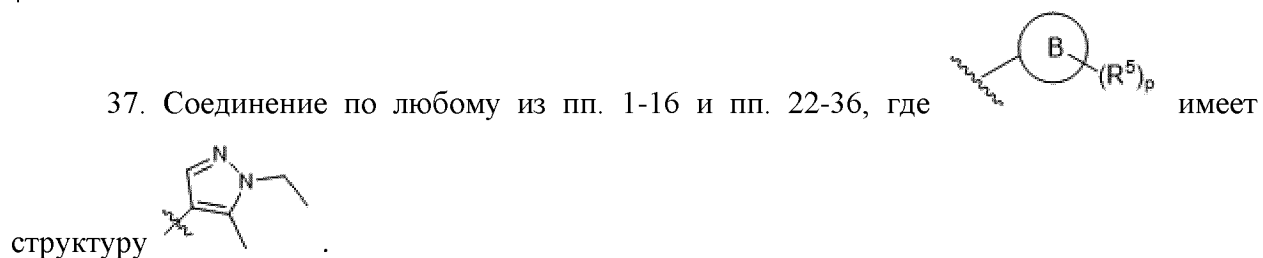
R^6 представляет собой Cl, Br, F, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C_2H_4NHCH_3$, $-OCH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, морфолин или $-CH_2OCH_3$.

24. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^6 представляет собой $-OR^{6a}$.

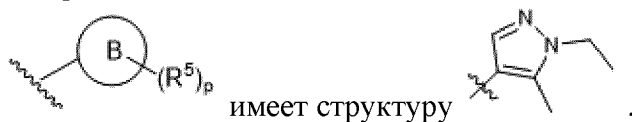
25. Соединение по п. 24, где R^{6a} представляет собой C_{1-6} алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OR^7$, где R^7 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

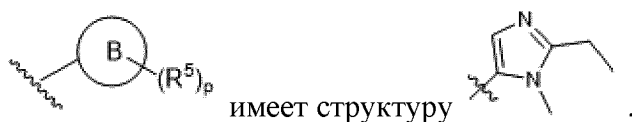
27. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^6 представляет собой галоген.
28. Соединение по п. 27, где R^6 представляет собой фтор.
29. Соединение по п. 27, где R^6 представляет собой хлор.
30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^7$ или $-N(R^7)_2$; и R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил.
31. Соединение по п. 30, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OH$ или C_{1-3} алкокси.
32. Соединение по любому из пп. 1-31, где R^3 представляет собой H, метил, этил, $-CH_2CH_2OH$.
33. Соединение по п. 32, где R^3 представляет собой метил или этил.
34. Соединение по любому из пп. 1-33, где R^5 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, при этом каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен одним - тремя атомами галогена.
35. Соединение по п. 34, где R^5 в каждом случае независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила и $-CH_2CF_3$.
36. Соединение по п. 34, где R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил.



39. Соединение по любому из пп. 1-16 и пп. 22-36, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H; R^3 представляет собой метил; и



40. Соединение по любому из пп. 1-16 и пп. 22-36, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H; R^3 представляет собой метил; и



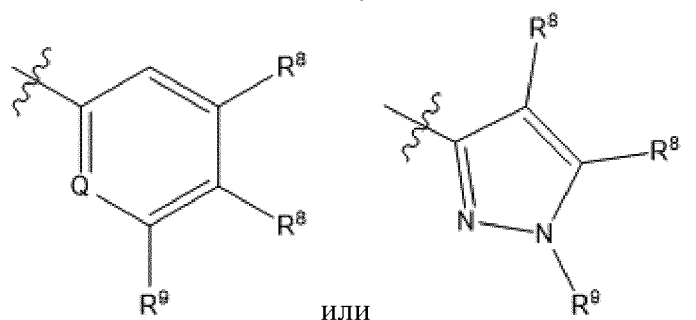
41. Соединение по любому из пп. 1-40, где m равняется 0.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, при этом кольцо А представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, 5-7-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 9- и 10-членный бициклический неароматический гетероцикл.

43. Соединение по п. 42, где кольцо А представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил.

44. Соединение по п. 42, где кольцо А представляет собой фенил, пиридин, бензотриазол, бензоимидазол, тиазол, пиррол, пиразол, индол, имидазол, изоксазол, изотиазол, пирролидин, пиперидин, пиперазин, пиримидин, триазол, 1Н-индазол, 2Н-индазол, 1,4-дiazепан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин или 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин.

45. Соединение по любому из пп. 1-41, где кольцо А представляет собой



где R^8 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоцикла, гетероцикла, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{8a}$, $-C(O)_2R^{8a}$, $-C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})C(O)R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$, $-OR^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-OC(O)N(R^{8a})_2$, $-SR^{8a}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)N(R^{8a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{8a})_2$; или два R^8 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоцикла и гетероцикла, или два R^{8a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^9 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоцикла, гетероцикла, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)_2R^{9a}$, $-C(O)N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})C(O)R^{9a}$, $-N(R^{9a})C(O)_2R^{9a}$, $-N(R^{9a})C(O)N(R^{9a})_2$, $-N(R^{9a})S(O)_2R^{9a}$, $-OR^{9a}$, $-OC(O)R^{9a}$, $-OC(O)N(R^{9a})_2$, $-SR^{9a}$, $-S(O)R^{9a}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)N(R^{9a})_2$ и $-P(O)(R^{9a})_2$;

R^{9a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила; или два R^{9a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, при этом 4-7-членное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; и

Q представляет собой N, CH или CR^8 ;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, -CN, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$ и $-P(O)(R^7)_2$.

46. Соединение по п. 45, где R^9 представляет собой метил или галоген.

47. Соединение по п. 45, где R^9 представляет собой хлор.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, где

R^4 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$, $-OR^{4a}$, $-OC(O)R^{4a}$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$ и $-S(O)_2R^{4a}$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероциклила;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 , галогена, -CN, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_2R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$ и $-S(O)_2R^7$, и

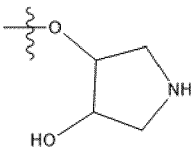
R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероциклила, при этом каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a} , галогена, -CN, $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$, $-OR^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-OC(O)N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_2R^{7a}$, и

R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

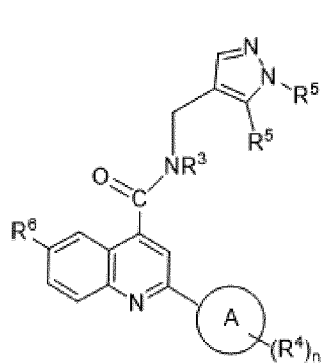
49. Соединение по п. 48, где

R^4 в каждом случае независимо выбран из H, Cl, F, Br, -CN, NH_2 , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C_2H_4OCH_3$, $-C_2H_4NHCH_3$, $-C_3H_6OH$, $-CH_2NH$ -тетрагидропирана, $-C_3H_6NHCH_3$, -циклопропила, пиррозола, азетидина, пирролидина, морфолина, $-CH_2$ -пирролидина, $-C_3H_6$ -пирролидина, $-CH_2NH$ -тетрагидропирана, $-CH_2$ -пиперазина, $-CH_2$ -морфолина, $-CH_2$ -фенил- OCH_3 , $-CH_2CH_2CN$, $-OCH_3$, $-OC_2H_4OH$, $-OC_3H_6OH$, $-OC_3H_6$ -пиперидина, $-OC_2H_4$ -пирролидина, $-OC_3H_6$ -пирролидина, $-OC_3H_6$ -тетрагидропирана, $-OCH_2CH(OH)CH_2NHCH_3$, $-OC_2H_4OCH_3$, -

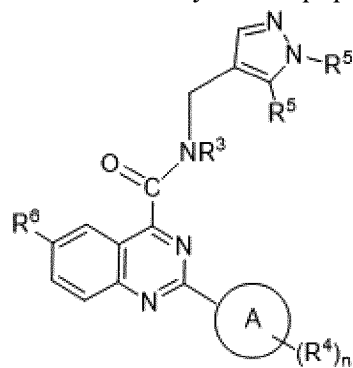
$\text{OC}_2\text{H}_4\text{NH}_2$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_3\text{H}_6$ -пирролидина, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_2\text{H}_4$ -пирролидина, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}$ -пиперидина, $-\text{NHC}_2\text{H}_4\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_3\text{H}_6\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NHCOOC}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6$ -пирролидина, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -пирролидина, $-\text{NH}$ -пиперидина, $-\text{NH}$ -(N-метил)пиперидина, $-\text{NH}$ -тетрагидропирана, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -тетрагидропиридина, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -пиперидина, 1-(4-метоксибензил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ - C_3H_6 -пирролидина, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ - C_2H_4 -пирролидина, $-\text{O}-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, пирролидина- $\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4$ -пирролидина, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -пирролидина, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -пирролидина, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}$ -(1-метилпиперидин-4-ил),

$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -пирролидина и .

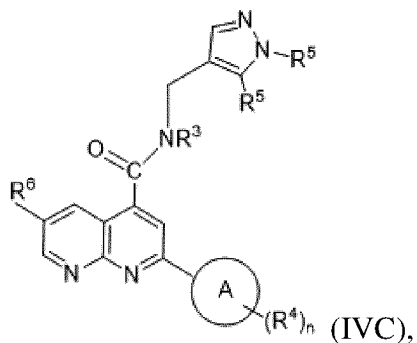
50. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



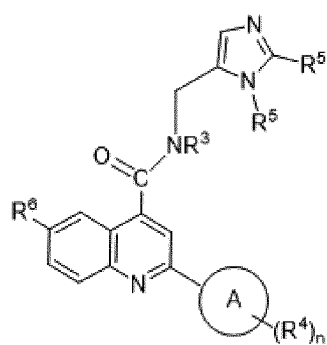
(IVA),



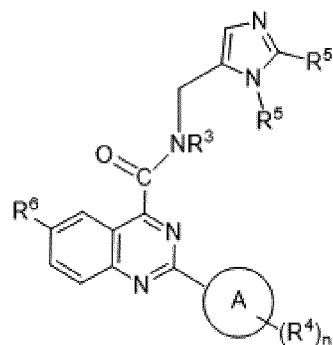
(IVB),



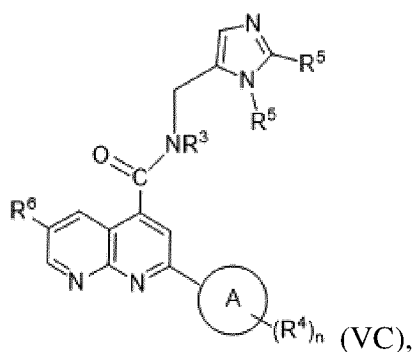
(IVC),



(VA),



(VB),



(VC),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный галогеном, -ОН или C_{1-3} алкокси;

R^5 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещены одним - тремя атомами галогена;

R^6 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или 4-6-членный насыщенный гетероцикл, при этом C_{1-4} алкил и 4-6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR⁷ и -N(R⁷)₂;

R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

кольцо A представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

R^4 в каждом случае независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, галогена, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂ и -S(O)₂R^{4a};

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла;

где каждый вышеуказанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁷, галогена, -CN, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)₂R⁷, -N(R⁷)S(O)₂R⁷ и -OR⁷, и

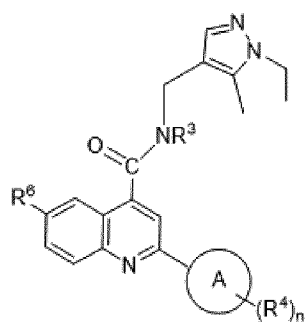
R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероцикла, при этом каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{7a}, галогена, -C(O)₂R^{7a}, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R^{7a})₂, -

$N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})S(O)_2R^{7a}$ и $-OR^{7a}$;

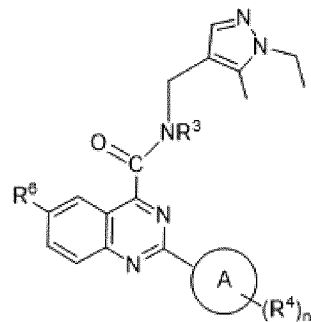
R^{7a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2.

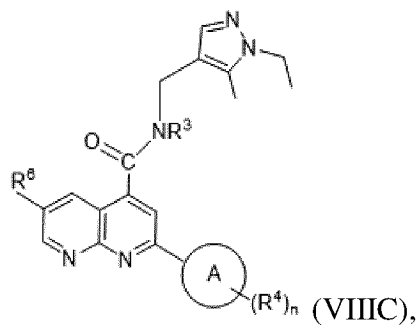
51. Соединение по п. 50, где соединение представлено следующей формулой:



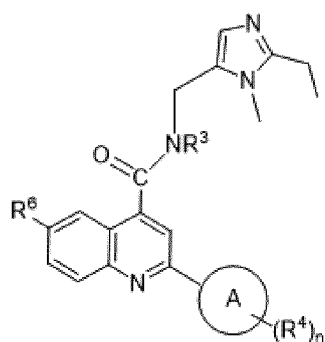
(VIII A),



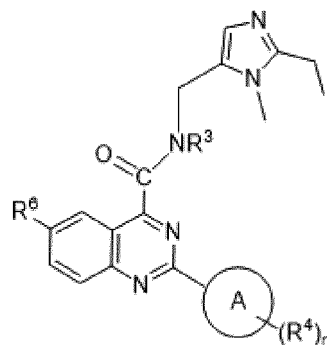
(VIII B),



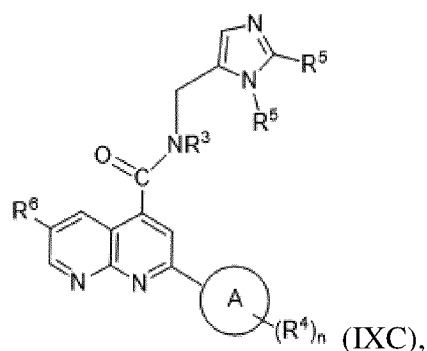
(VIII C),



(IX A),



(IX B),



(IX C),

или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение по п. 50 или п. 51, где

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^5 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^6 представляет собой галоген.

53. Соединение по п. 52, где R^3 представляет собой метил, R^5 в каждом случае

независимо представляет собой метил, этил или изопропил; и R⁶ представляет собой хлор.

54. Соединение, где соединение имеет структуру, изображенную в таблице 1.

55. Соединение, где соединение имеет структуру, изображенную в таблице 2.

56. Соединение, где соединение имеет структуру, изображенную в таблице 3.

57. Соединение по любому из пп. 1-56, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-57 и фармацевтически приемлемый носитель.

59. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-57.

По доверенности