

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392145** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.28

(22) Дата подачи заявки
2019.02.27

(51) Int. Cl. *C07D 311/58* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
TCR-Nck**

(31) **62/635,834**

(32) **2018.02.27**

(33) **US**

(62) **202091742; 2019.02.27**

(71) Заявитель:

АРТАКС БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Кастро Хулио, Гахете Матеос
Андрес (ES), Мачин Питер Дж. (GB),
Вандойсен Кристофер Лорен (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, которые модулируют взаимодействие TCR с Nck, содержащие их композиции и способы лечения с их применением.

A1

202392145

202392145

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
TCR-NCK

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к группе соединений, содержащих хроменое ядро и обладающих способностью ингибировать пролиферацию лимфоцитов путем блокирования взаимодействия TCR с Nck. Таким образом, такие соединения можно применять для лечения заболеваний, расстройств или состояний, при которых такое взаимодействие способствует возникновению осложнений, таких как реакции отторжения трансплантата, иммунное или аутоиммунное заболевание или пролиферация.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Аутоиммунные и воспалительные заболевания, такие как астма, рассеянный склероз (РС), аллергии, ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона или псориаз, представляют собой группу разнородных заболеваний, при которых система приобретенного иммунитета, в частности посредством Т-лимфоцитов, атакует собственные антигены организма. Принято считать, что Т-клетки находятся в центре всех иммунологических механизмов. Т-клетки могут распознавать как чужеродные, так и собственные антигены и активировать иммунный ответ против них. Т-клетки распознают антигены посредством Т-клеточного рецептора антигенов (TCR), который отвечает за передачу сигнала в цитоплазму. В действительности тот факт, что гаплотип главного комплекса гистосовместимости (МНС) является наиболее важным генетическим фактором риска для человека, аутоиммунное заболевание человека ставит Т-клетки в центр всех иммунопатологических явлений.

[0003] Т-клетка распознает пептид антигена, связанный с МНС (pMHC), через TCR, и способна преобразовывать небольшие изменения в химическом составе pMHC в различные количественные и качественные результаты. Несмотря на то, что существуют разнообразные механизмы контроля, предотвращающие активацию Т-клеток, несущих TCRs со значительной аффинностью к МНС, нагруженному собственными пептидами, включая подавление потенциально аутореактивных Т-клеток во время их созревания в

тимусе, указанные механизмы являются в некоторой степени недостаточными для пациентов, у которых развиваются аутоиммунные заболевания, и аутореактивные Т-клетки активируются и распространяются, преодолевая механизмы гомеостатического контроля.

[0004] При стимуляции TCR активируется и претерпевает конформационное изменение, которое приводит к рекрутированию различных белков, формирующих «сигналоому TCR», ответственную за передачу сигнала и активацию клетки. Указанный комплекс включает цитозольную белковую некаталитическую область белка тирозинкиназы (Nck), которая связывается с мотивом с богатой пролином последовательностью (PRS), присутствующим в субъединице CD3ε TCR. В результате указанное конформационное изменение TCR стабилизируется, и сигнал активации эффективно передается.

[0005] Существующие в настоящее время терапии иммунных заболеваний представляют собой иммуносупрессивные стратегии, отличные от толерогенных/иммуномодулирующих подходов. Азатиоприн, метотрексат, микофенолат и кладрибин являются цитостатиками. Другие виды терапии вызывают истощение Т-клеток (алемтузумаб, анти-CD25) или их удержание в лимфатических узлах (Финголимод). В альтернативном случае в качестве сильной стратегии также используется косвенная модуляция иммунной системы (BG-12). Таким образом, несмотря на центральную роль сигнала TCR для активации Т-клеток при аутоиммунных заболеваниях, последние попытки модулирования активации Т-клеток сфокусированы на модулировании костимулирующих сигналов, рецепторов цитокинов и т. д., но они имеют соответствующий недостаток, связанный со специфичностью, и обладают большим количеством сопутствующих побочных эффектов.

[0006] Для разработки методов специфической иммуномодулирующей терапии многими различными группами исследователей было предпринято большое число попыток по определению роли Nck при активации Т-клеток. Nck приписывают важную роль в функционировании зрелых Т-клеток по результатам исследований на нокаутированных мышцах, у которых отсутствует Nck1 во всех тканях и отсутствует Nck2 при определенных условиях только в Т-клетках. В этих моделях количество периферических Т-клеток, экспрессирующих TCR с низкой авидностью для аутоантигенов, резко снижалось и наблюдалось общее ухудшение активации Т-клеток при стимуляции слабыми антигенами.

Более того, важность Nck также была рассмотрена путем создания химер костного мозга, на которых было показано, что мотив PRS (сайт связывания Nck в TCR) важен для активации зрелых Т-клеток слабыми агонистами, но не сильными. Аналогичным образом мутация мотива PRS изменила способность мышей активировать адаптивный иммунный ответ *in vivo*. Кроме того, ингибирующий пептид с высоким сродством к домену SH3.1 Nck изменяет сборку сигнасомы TCR, и это дает возможность предположить, что рекрутирование Nck является критической ранней стадией при передаче сигналов TCR, что является мишенью для модуляции иммунной системы.

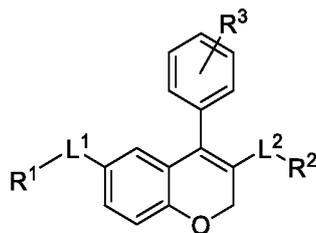
[0007] В документе WO 2010/064707 описан ряд соединений, полученных из 2H-хромена, для предотвращения или лечения заболевания, вызванного нежелательной инфильтрацией лимфоцитов, опосредованной сфингозин-1-фосфатом (S1P1).

[0008] В документе WO 2012/042078 также описаны производные хромена, обладающие ингибирующей способностью в отношении взаимодействия TCR-Nck в Т-клетках, и их применение для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний или отторжения трансплантата.

[0009] Таким образом, желательно получить новые соединения, которые обладают способностью ингибировать взаимодействия TCR-Nck в Т-лимфоцитах и являются подходящими кандидатами в лекарственные средства. Соединения должны проявлять хорошую активность в фармакологических исследованиях *in vivo*, хорошую всасываемость при пероральном введении, а также быть метаболически стабильными и демонстрировать предпочтительный фармакокинетический профиль. Кроме того, такие соединения не должны быть токсичными и должны обеспечивать минимальные побочные эффекты.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве модуляторов взаимодействия TRC с Nck. Такие соединения имеют общую **формулу I**:



I

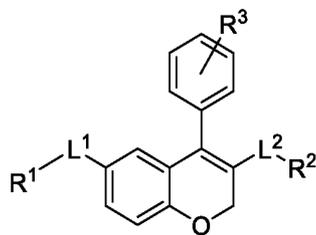
или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем документе.

[0011] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются подходящими для применения для лечения множества заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активацией Т-клеток. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения:

[0012] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой R, галоген, -CN, -OR или -N(R)₂;

R² представляет собой R, галоген, -C(O)N(R)₂ или -N(R)₂;

R³ представляет собой водород или электроноакцепторную группу;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично

ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

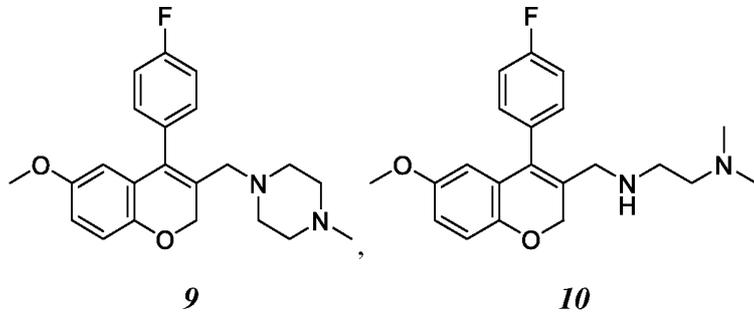
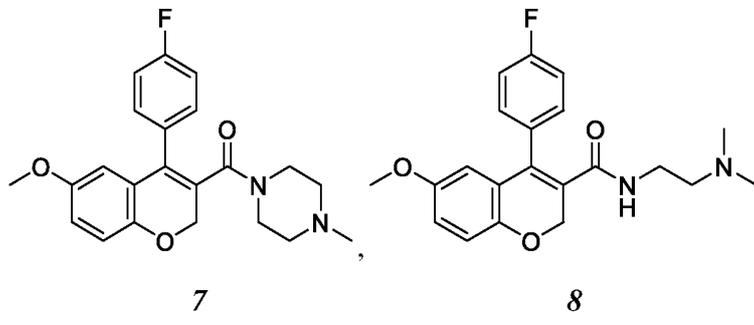
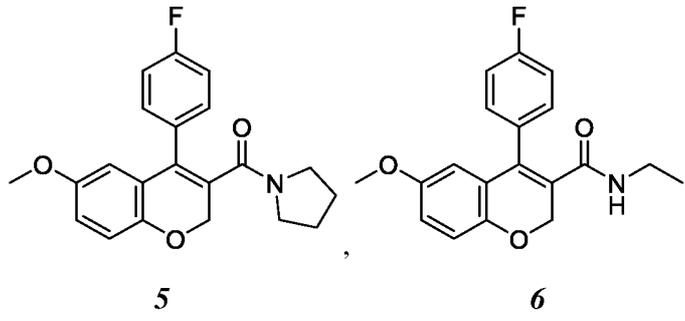
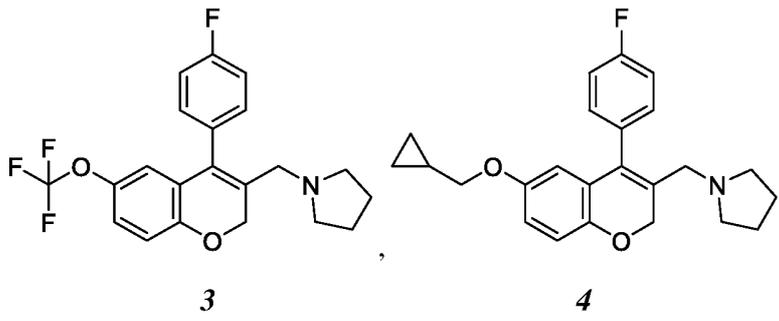
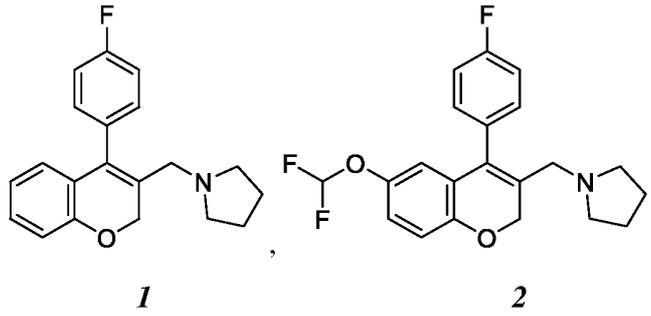
две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 гетероатом в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, причем такой гетероатом представляет собой кислород, азот или серу;

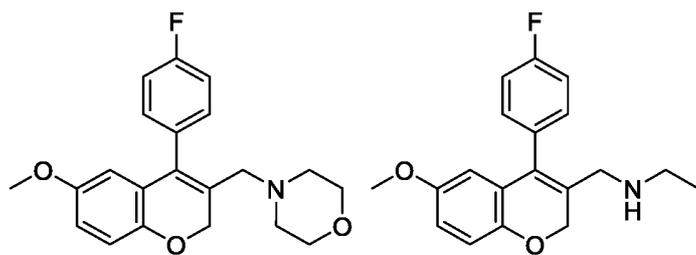
L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R) - или -Су-;

L² представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R) -; и

Су представляет собой бивалентное необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенный фенилен, необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

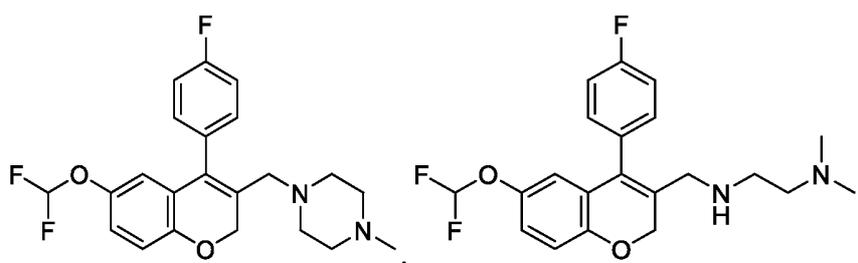
[0013] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, причем указанное соединение не является:





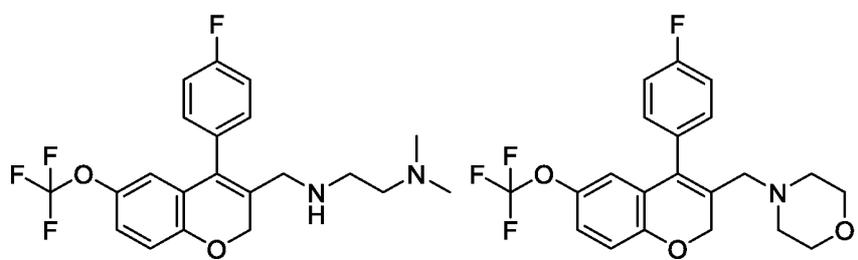
11

12



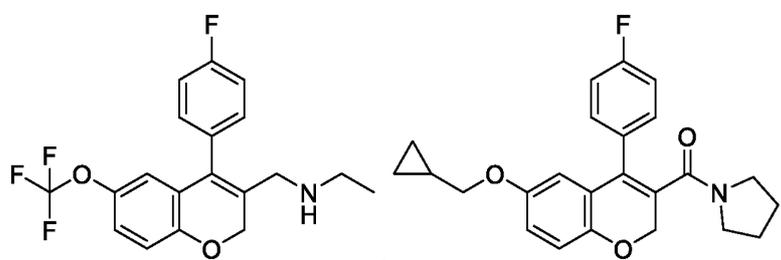
13

14



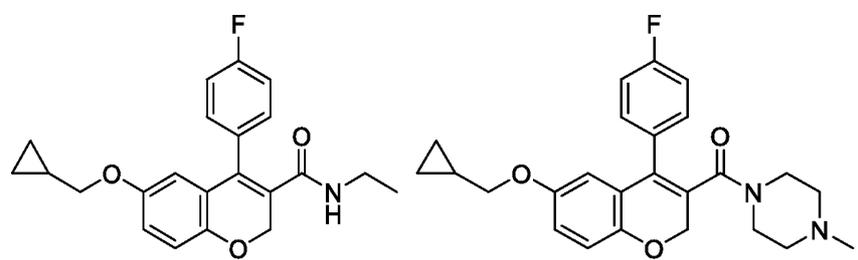
15

16



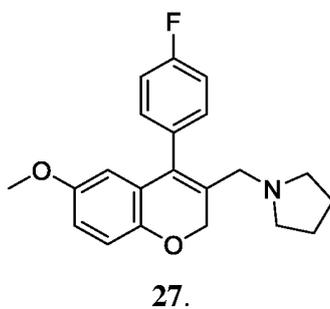
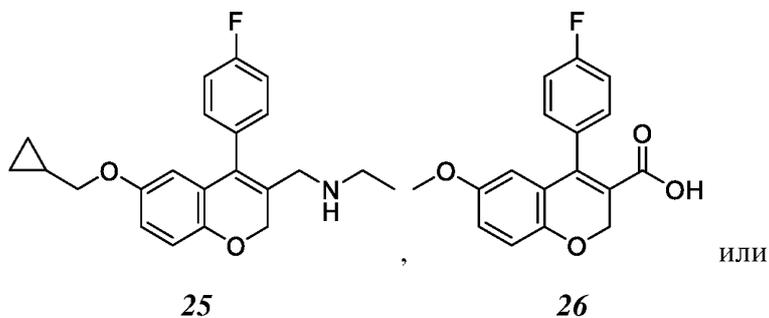
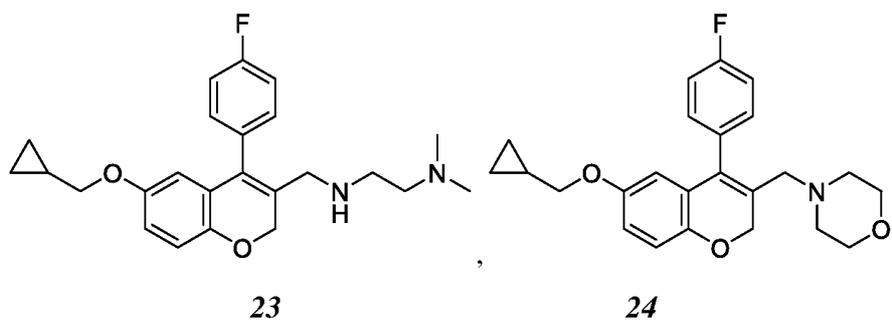
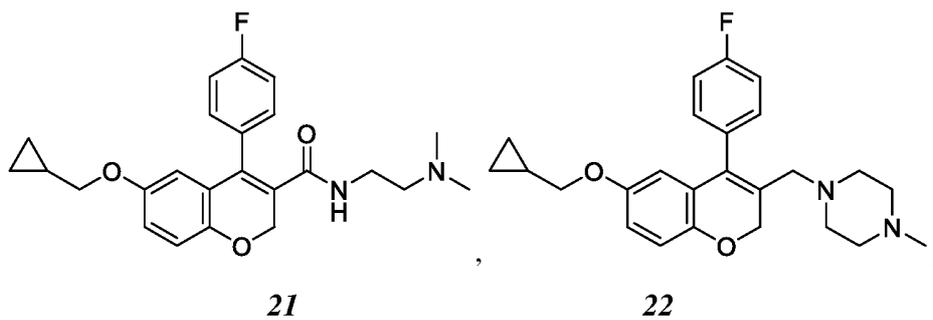
17

18

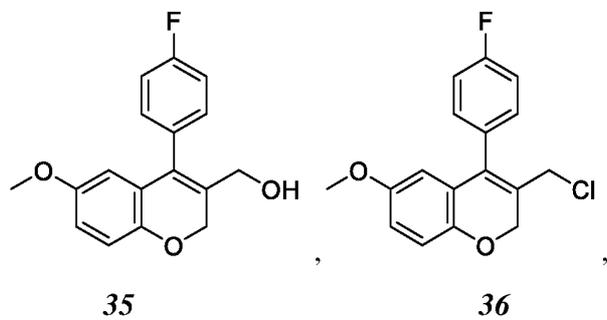
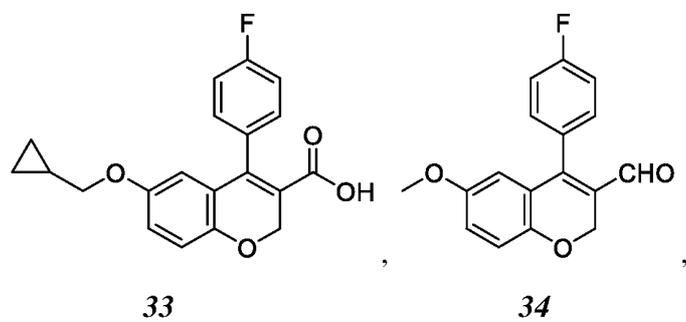
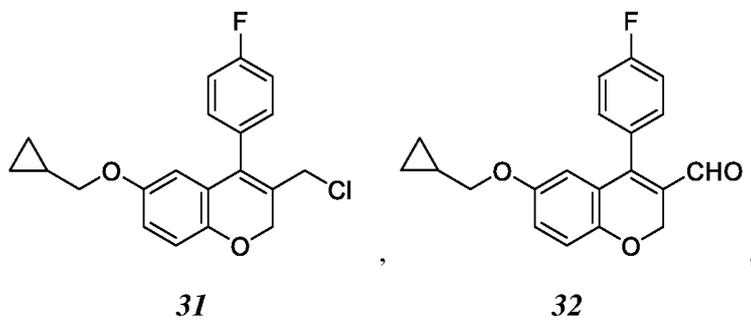
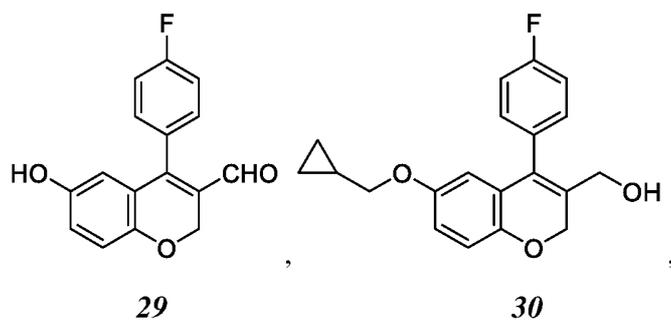
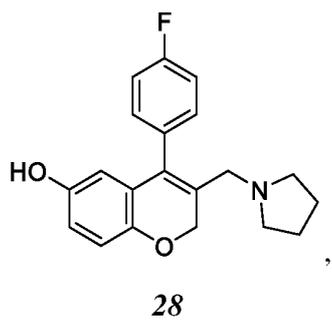


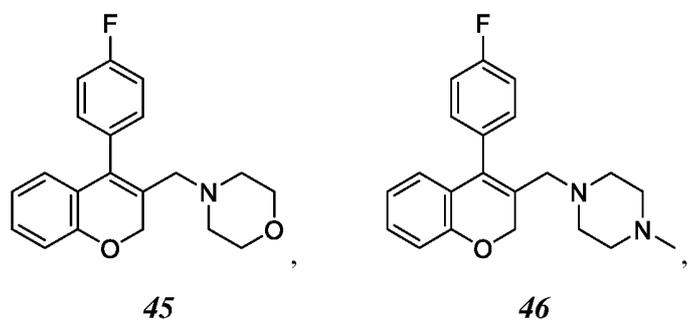
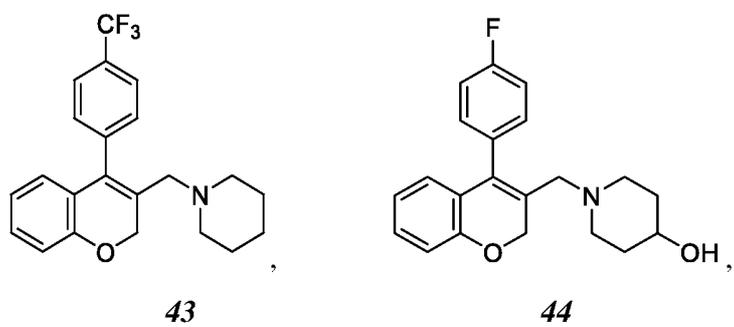
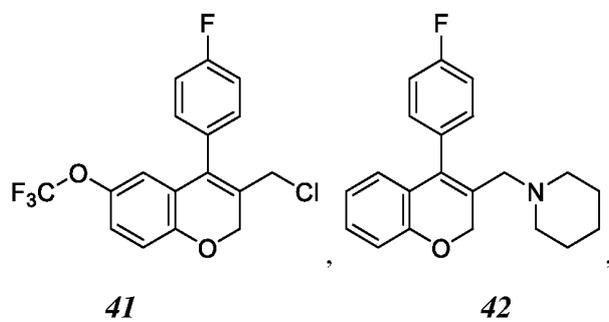
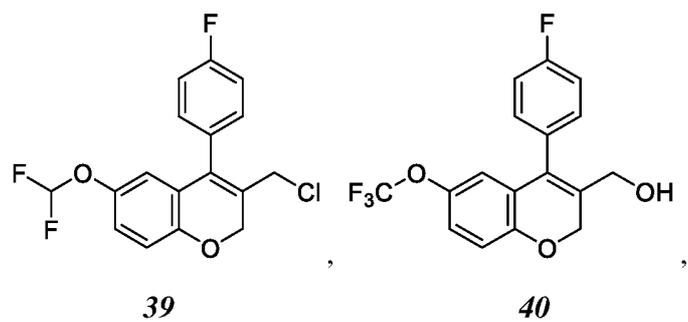
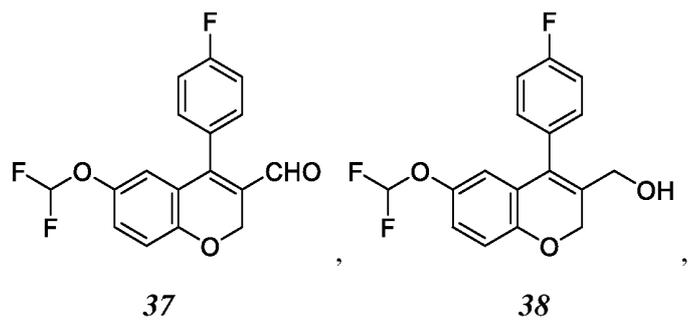
19

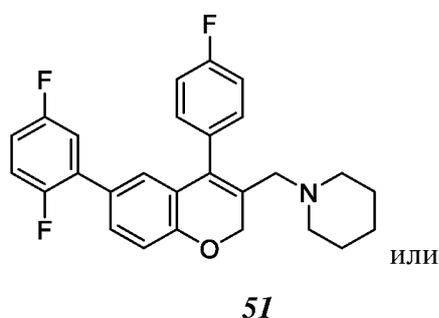
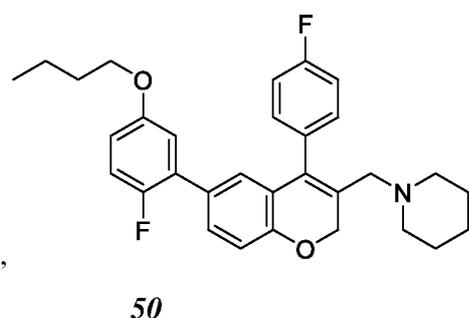
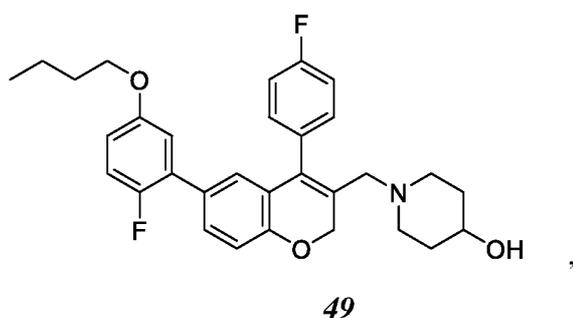
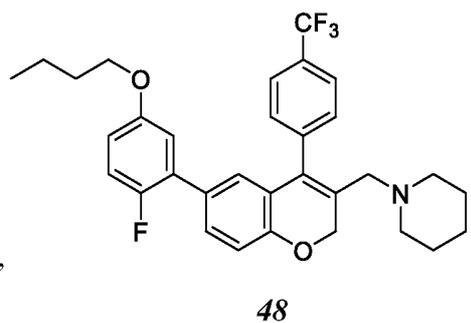
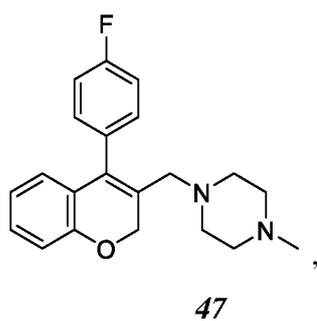
20



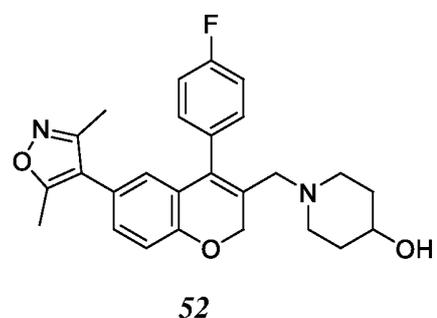
[0014] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I, причем указанное соединение не является:







или



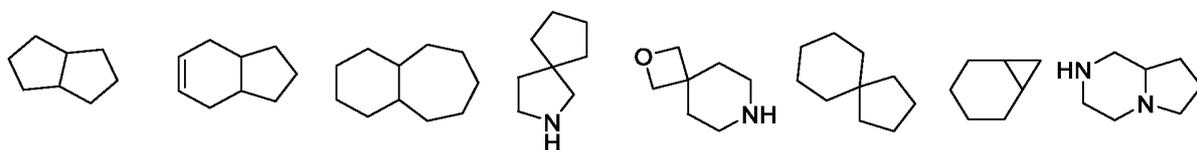
Соединения и определения:

[0015] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. Если не указано иное, в настоящем документе должны применяться следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 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. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

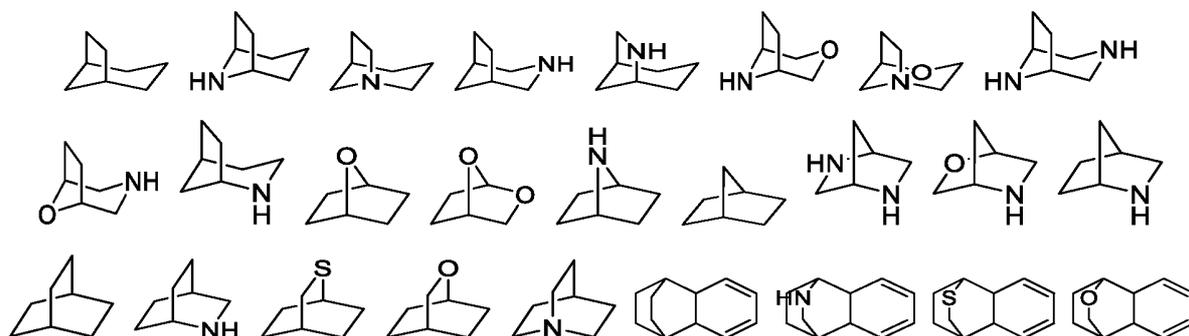
[0016] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в настоящем документе означает прямоцепочечную (т.е., неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также именуемый в настоящем описании как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), в которой или в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0017] В настоящем документе термин «бициклическое кольцо» или «бициклическая кольцевая система» относится к любой бициклической кольцевой системе, то есть карбоциклической или гетероциклической кольцевой системе, которая является насыщенной или имеет одну или более единиц ненасыщенности и имеет один или более общих атомов между двумя кольцами в кольцевой системе. Таким образом, данный термин включает любую допустимую кольцевую конденсированную систему, такую как *орто*-конденсированная или спироциклическая система. В настоящем документе термин «гетеробициклический» является подкатегорией термина «бициклический», при этом в одном или более колец бицикла присутствует один или более гетероатомов. Такие

гетероатомы могут присутствовать в местах сочленения колец, необязательно могут быть замещены и может быть выбраны из азота (включая N-оксиды), кислорода, серы (включая окисленные формы, такие как сульфоны и сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бора и т. д. В некоторых вариантах реализации бициклическая группа содержит 7-12 членов колец и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), «мостик» представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую две «головы мостика» (bridgeheads), где «голова мостика» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 членов колец и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Примеры бициклических колец включают:



Примеры мостиковых бициклических колец включают:



[0018] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративные низшие алкильные группы представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0019] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена.

[0020] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

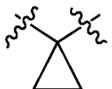
[0021] Термин «ненасыщенный» в настоящем документе означает, что фрагмент содержит одну или более единиц ненасыщенности.

[0022] В настоящем документе термин «бивалентная C_{1-4} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь» относится к бивалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем документе.

[0023] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0024] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0025] В настоящем документе термин «циклопропиленил» относится к бивалентной

циклопропильной группе следующей структуры:  .

[0026] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0027] Термин «арил», применяемый отдельно или в составе большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых элементов, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в указанной системе содержит от 3 до 7 кольцевых элементов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил» в том значении, в каком он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0028] Термины «гетероарил» и «гетероар-», применяемые отдельно или в составе большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-» в контексте настоящего описания также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, при этом радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил,

хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», все из которых включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0029] В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы, или азота, указанный азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0030] Гетероциклическое кольцо может быть соединено с его боковой группой по любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или

циклоалифатическими кольцами, такие как индолил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероциклическая группа» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой, причем алкильная и гетероциклическая части независимо являются необязательно замещенными.

[0031] В настоящем документе термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, содержащие несколько центров ненасыщенности, но указанный термин не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, определенных в настоящем описании.

[0032] Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной группы, и когда более чем одно положение в любой конкретной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые обеспечивают получение стабильных или химически осуществимых соединений. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий для обеспечения их получения, обнаружения и в некоторых вариантах реализации их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящем документе.

[0033] Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, 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° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ или $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где 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 выбранных из азота, кислорода или серы или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых варианта R° совместно с находящимся между ними атомом (атомами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены, как определено ниже.

[0034] Подходящие моновалентные заместители при R° (или кольцо, образованном двумя независимыми вариантами R° совместно с находящимися между ними атомами) независимо представляют собой галоген, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$; $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$; $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$; $-\text{OSiR}^\bullet_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$; $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$; или $-\text{SSR}^\bullet$ где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним находится «галоген», R^\bullet замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного,

частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают $=O$ и $=S$.

[0035] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие: $=O$; $=S$; $=NNR^*$; $=NNHC(O)R^*$; $=NNHC(O)OR^*$; $=NNHS(O)_2R^*$; $=NR^*$; $=NOR^*$; $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$; или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$; где R^* в каждом независимом случае выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где R^* в каждом независимом случае выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители при алифатической группе R^* включают галоген, $-R^\bullet$; $-(\text{галоген}R^\bullet)$; $-OH$, $-OR^\bullet$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^\bullet$; $-NH_2$; $-NHR^\bullet$; $-NR^\bullet_2$; или $-NO_2$; где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним находится «галоген», R^\bullet замещен только один или более галогенов и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] Подходящие заместители при замещаемом атоме азота «необязательно замещенной» группы включают $-R^\dagger$; $-NR^\dagger_2$; $-C(O)R^\dagger$; $-C(O)OR^\dagger$; $-C(O)C(O)R^\dagger$; $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; $-S(O)_2R^\dagger$; $-S(O)_2NR^\dagger_2$; $-C(S)NR^\dagger_2$; $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный $-OPh$ или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых варианта R^\dagger совместно с находящимся

между ними атомом (-ами) образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] Подходящие заместители при алифатической группе R^{\dagger} независимо представляют собой галоген, $-R^{\bullet}$; $-(\text{галоген}R^{\bullet})$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^{\bullet}$; $-\text{O}(\text{галоген}R^{\bullet})$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^{\bullet}$; $-\text{NR}^{\bullet}_2$ или $-\text{NO}_2$; где каждый R^{\bullet} является незамещенным или, если перед ним находится «галоген», R^{\bullet} замещен только одним или более галогенами, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членное насыщенное; частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0039] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые, по мнению специалистов в области медицины, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и имеющими адекватное соотношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и содержание указанной публикации включено в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную,

глицерофосфатную, глюконатную, гемисульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроиодидную, 2-гидроксиэтансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, *n*-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное.

[0040] Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0041] Также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур; например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, также подразумевается, что если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для

применения, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению.

[0042] В настоящем документе термин «ингибитор» определен как соединение, которое связывается с и/или ингибирует взаимодействие TCR-Nck с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет IC₅₀ и/или константу связывания менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

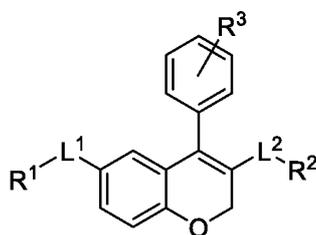
[0043] Термины «измеримая аффинность» и «измеримо ингибировать» в настоящем документе означают измеримо изменять активность TCR при взаимодействии при сравнении образца, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его композицию, TCR и Nck, и эквивалентного образца, содержащего TCR и Nck и не содержащего указанного соединения или его композиции.

[0044] Термин «модулировать» и «модулирование» в настоящем документе означает влияние или изменение активности. Модулирование включает стабилизацию, дестабилизацию, усиление и подавление.

[0045] Термин «взаимодействие белок-белок» (PPI) в настоящем документе означает физический контакт двух или более молекул белков с высокой специфичностью. Среднему специалисту в данной области техники будет очевидно, что такое взаимодействие включает короткое временное взаимодействие, а также стабильные взаимодействия.

Описание иллюстративных вариантов реализации:

[0046] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение **формулы I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой R, галоген, -CN, -OR или -N(R)₂;

R^2 представляет собой R, галоген, -C(O)N(R)₂ или -N(R)₂;

R^3 представляет собой водород или электроноакцепторную группу;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 гетероатом в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, причем такой гетероатом представляет собой кислород, азот или серу;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)- или -C_u-;

L^2 представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-; и

каждый C_u независимо представляет собой бивалентное необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенный фенилен, необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы,

необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

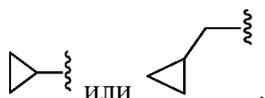
[0047] Как определено выше и описано в настоящем описании, R^1 представляет собой R, галоген, -CN, -OR или -N(R)₂.

[0048] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

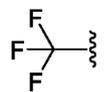
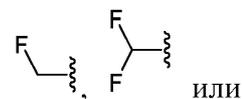
[0049] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой галоген или -CN.

[0050] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой R, -OR или -N(R)₂.

[0051] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -CH₃, -CD₃, -CH(CH₃)₂,

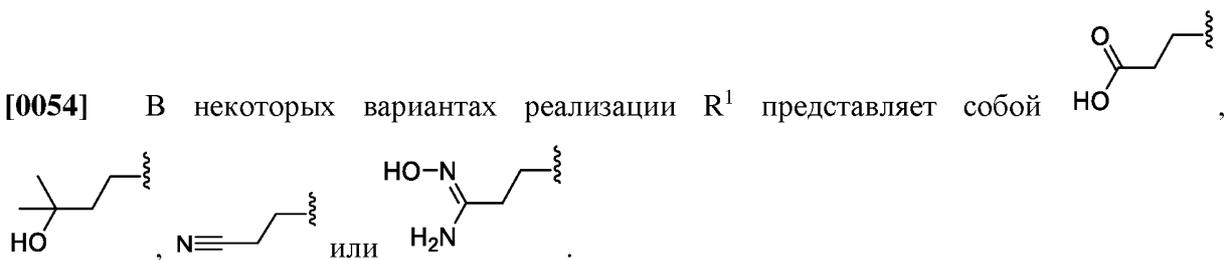


[0052] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

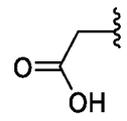
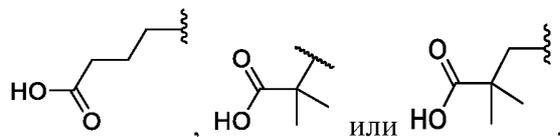


[0053] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₆ алкил, обязательно замещенный галогеном или -COOH. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₆ алкил, 1-6 раз замещенный галогеном. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₆ алкил, 1 раз замещенный -COOH.

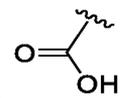
[0054] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



[0055] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

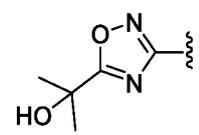
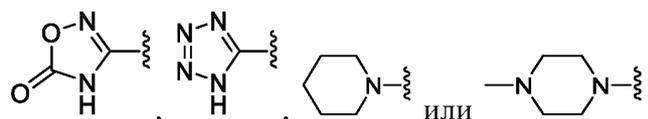


[0056] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



[0057] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил.

[0058] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



[0059] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0060] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^2 представляет собой R, галоген, $-C(O)N(R)_2$ или $-N(R)_2$.

[0061] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

[0062] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой R.

[0063] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген.

[0064] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(O)N(R)_2$ или $-N(R)_2$.

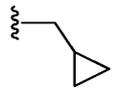
[0065] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(O)N(R)_2$ или $-N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой водород или обязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота,

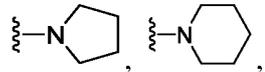
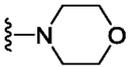
кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

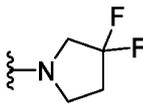
[0066] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(O)N(R)_2$ или $-N(R)_2$ причем указанные две группы R при атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 гетероатом в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, причем такой гетероатом представляет собой кислород, азот или серу.

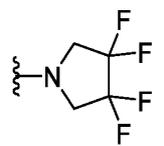
[0067] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-N(R)_2$ причем указанные две группы R при атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, не содержащего гетероатома в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, и при этом такое 5-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно 1-6 раз замещено посредством C_{1-3} алифатической группы или галогена.

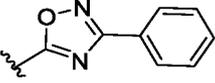
[0068] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-NCH_2CH_3$ или $-N(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

[0069] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой .

[0070] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой ,  или .

[0071] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой  или



[0072] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой .

[0073] В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0074] Как определено выше и описано в настоящем описании, R^3 представляет собой водород или электроноакцепторную группу.

[0075] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород.

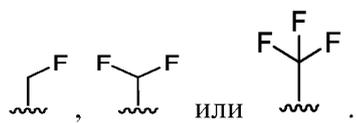
[0076] В других вариантах реализации R^3 представляет собой электроноакцепторную группу. Электроноакцепторные группы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

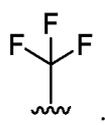
[0077] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой электроноакцепторную группу, выбранную из галогена, -CN, -NO₂ или C₁₋₄ алифатической группы, замещенной 1-9 атомами галогена.

[0078] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой галоген.

[0079] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой фтор, хлор или бром.

[0080] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой фтор.

[0081] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из .

[0082] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой .

[0083] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0084] Как определено выше и описано в настоящем описании, R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1

гетероатом в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, причем такой гетероатом представляет собой кислород, азот или серу.

[0085] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0086] Как определено выше и описано в настоящем описании, L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)- или -Cy-.

[0087] В некоторых вариантах реализации L^1 ковалентную связь.

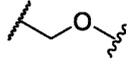
[0088] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-.

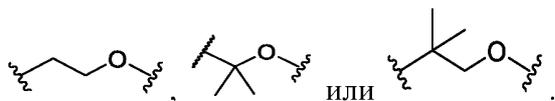
[0089] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(R)₂-, -C(O)N(R)- или -RNC(O)-.

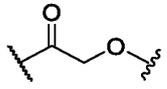
[0090] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную прямую насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(R)₂-, -C(O)N(R)- или -RNC(O)-.

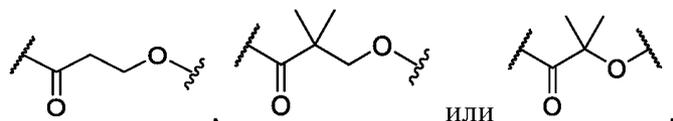
[0091] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(R)₂-, -C(O)N(R)- или -RNC(O)-.

[0092] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -O-.

[0093] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой ,



[0094] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой ,



[0095] В некоторых вариантах реализации L^1 выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0096] Как определено выше и описано в настоящем описании, L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-.

[0097] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой ковалентную связь.

[0098] В других вариантах реализации L^2 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-.

[0099] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1 метиленовое звено цепи заменено на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(R)₂-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-.

[0100] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь.

[0101] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой -C(O)-.

[0102] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой -CH₂- или -(CH₂)₂-.

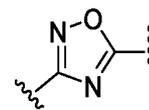
[0103] В некоторых вариантах реализации L^2 выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

[0104] Как в целом определено выше, каждый -Су- независимо представляет собой бивалентное необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенный фенилен, необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое или мостиковое бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы или необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое или мостиковое бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

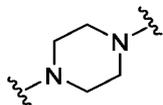
[0105] В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой бивалентное необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое или мостиковое бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое или мостиковое бициклическое

гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0106] В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой

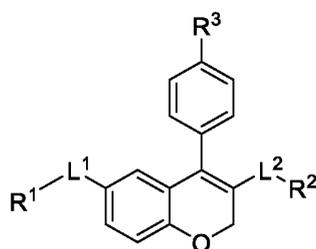


или



[0107] В некоторых вариантах реализации -Су- выбран из вариантов, изображенных в **таблице 1** ниже.

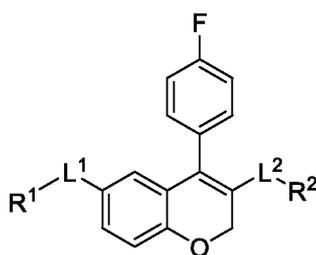
[0108] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение **формулы II**:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 , R^2 , R^3 , R , L^1 , L^2 и -Су- определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

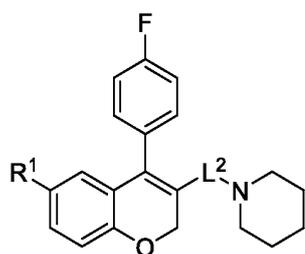
[0109] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение **формулы III**:



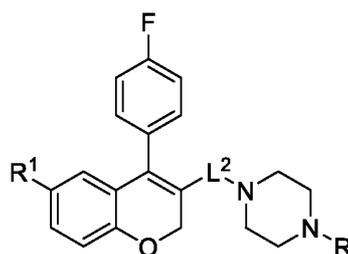
III

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 , R^2 , R , L^1 , L^2 и -Су- определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

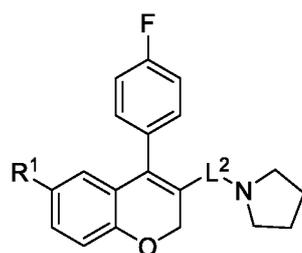
[0110] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы IV-a, IV-b, IV-c или IV-d:



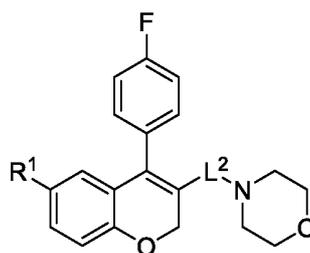
IV-a



IV-b



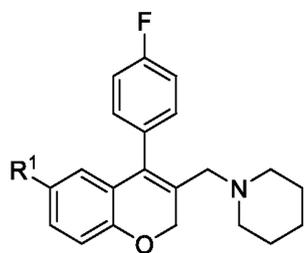
IV-c



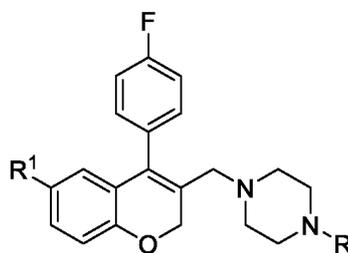
IV-d

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹, R и L² определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

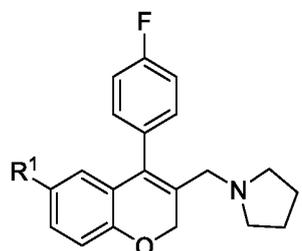
[0111] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы V-a, V-b, V-c или V-d:



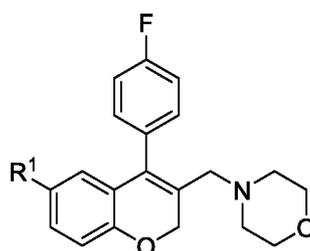
V-a



V-b



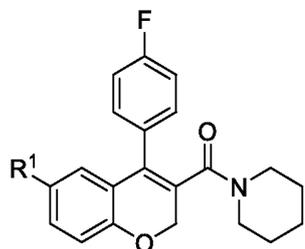
V-c



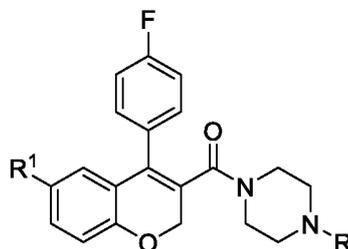
V-d

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 и R определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

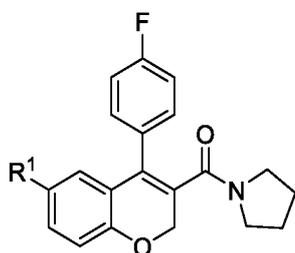
[0112] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение любой из формул **VI-a**, **VI-b**, **VI-c** и **VI-d**:



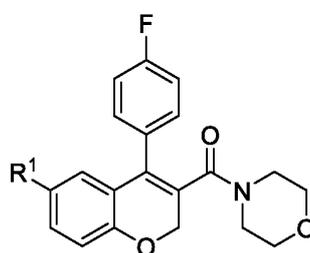
VI-a



VI-b



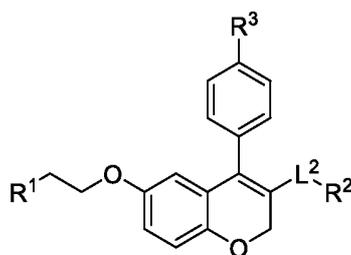
VI-c



VI-d

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 и R определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

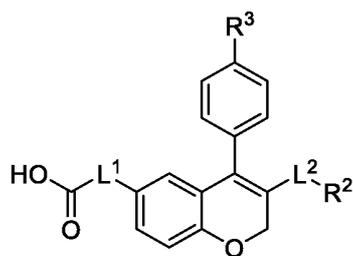
[0113] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **VII**:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 , R^2 , R^3 , R и L^2 определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

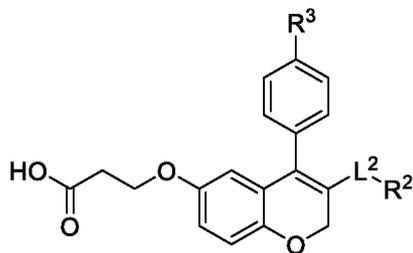
[0114] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **VIII**:



VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 , R^3 , L^1 и L^2 определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

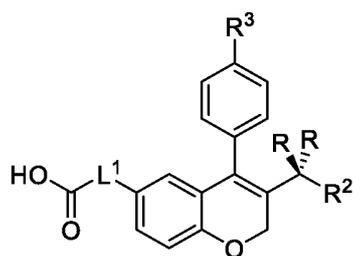
[0115] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы IX:



IX

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 , R^3 и L^2 определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

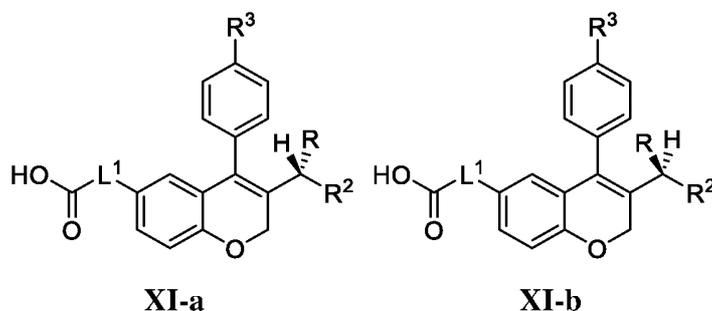
[0116] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы X:



X

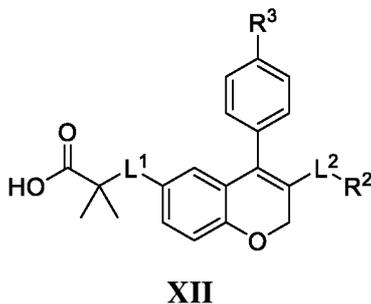
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R, R², R³ и L¹ определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0117] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **XI-a** или **XI-b**:



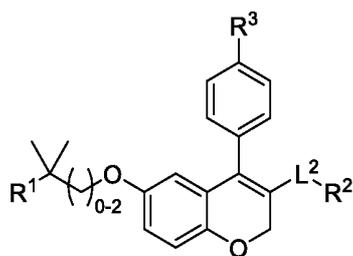
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R, R², R³ и L¹ определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0118] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **XII**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R², R³, L¹ и L² определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0119] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **XIII**:

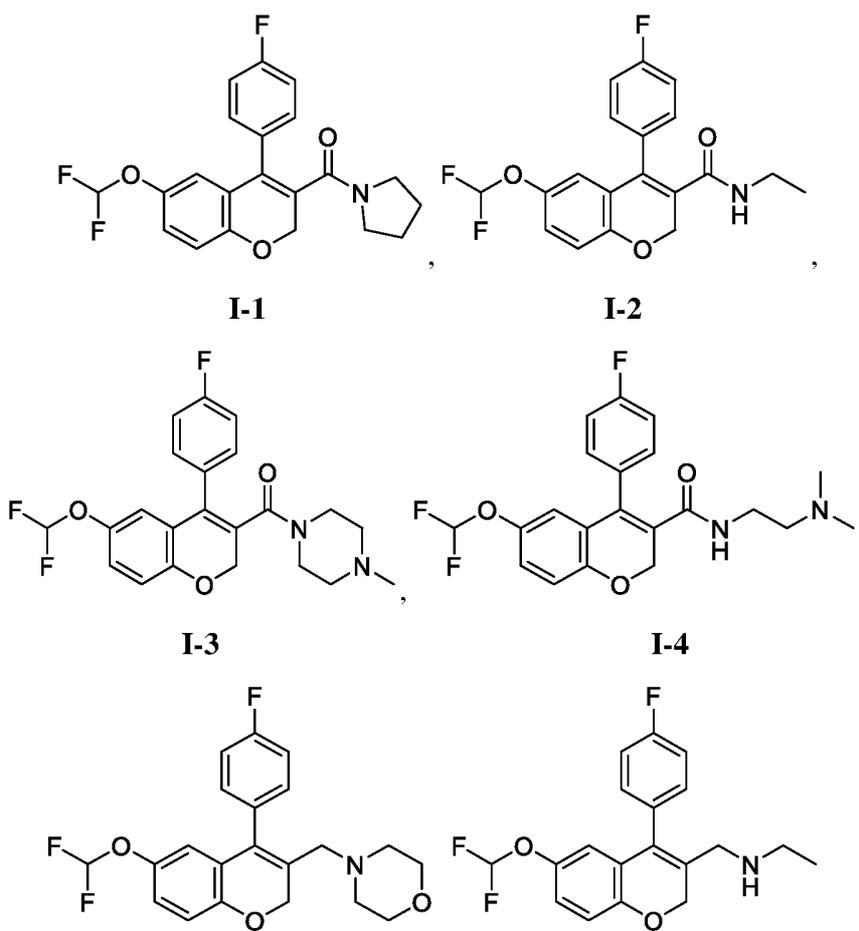


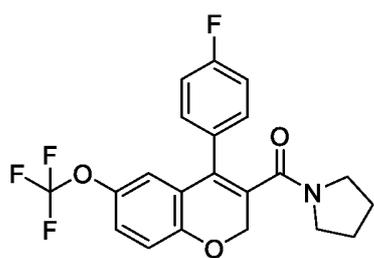
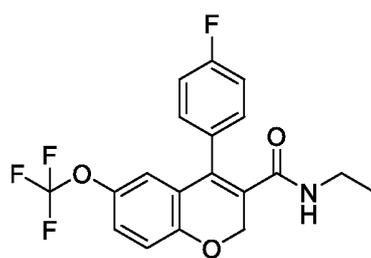
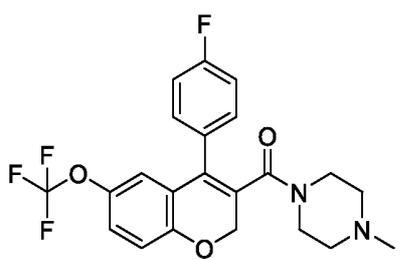
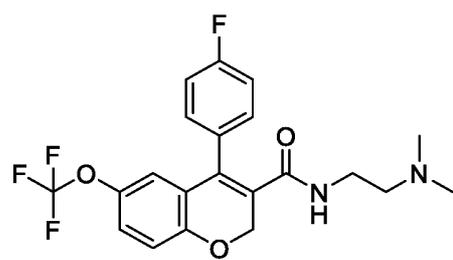
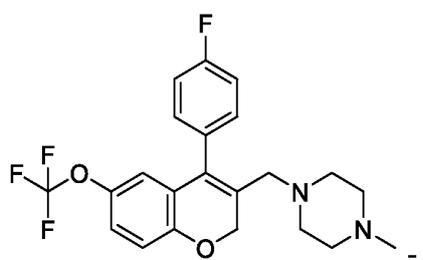
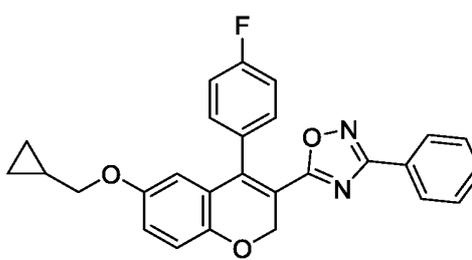
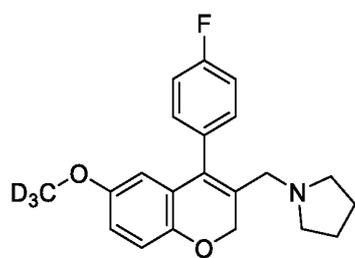
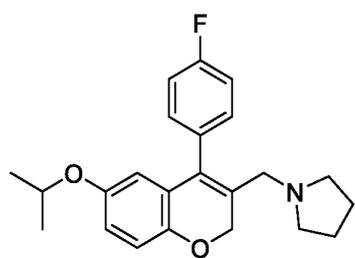
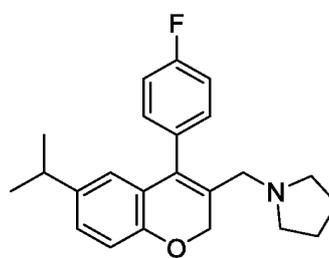
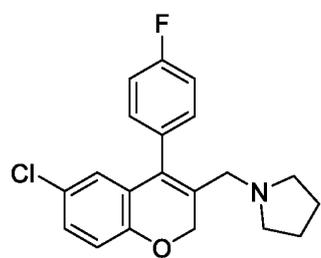
XIII

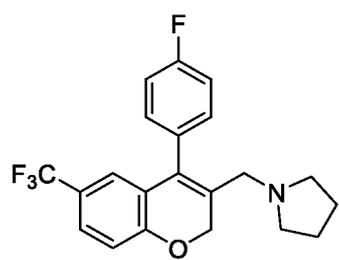
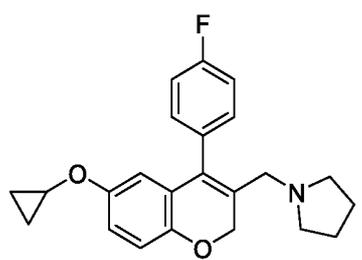
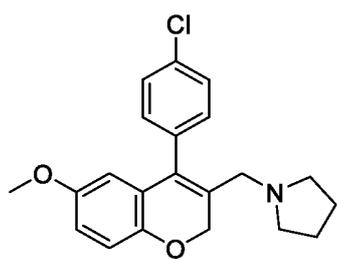
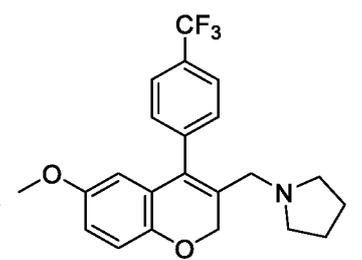
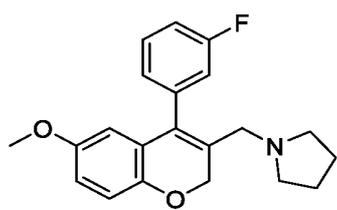
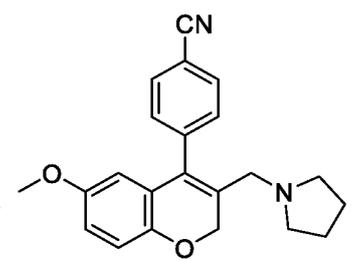
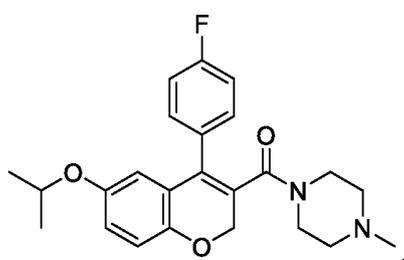
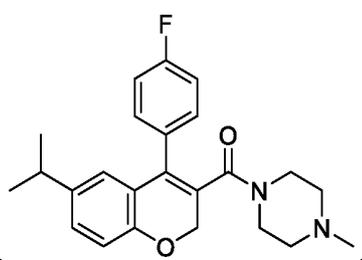
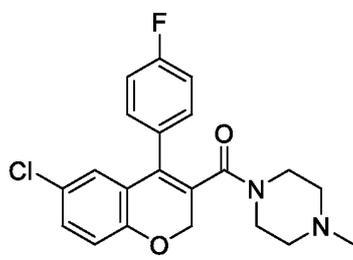
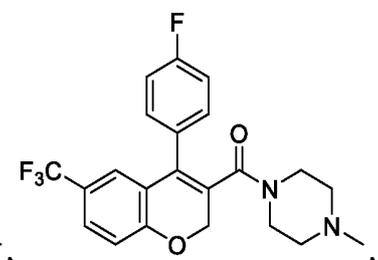
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 , R^2 , R^3 и L^2 определен выше и описан в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

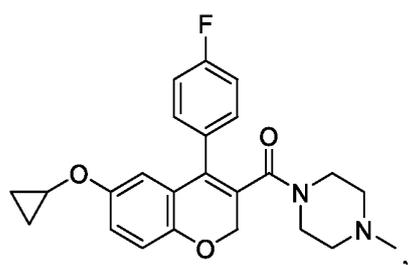
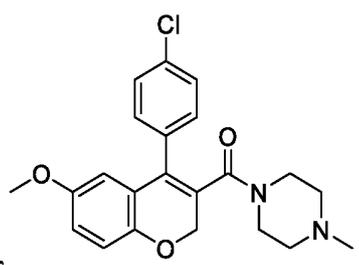
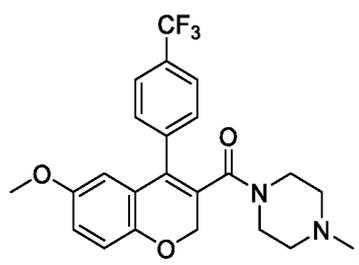
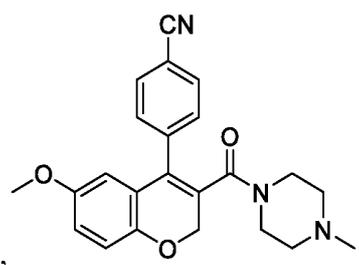
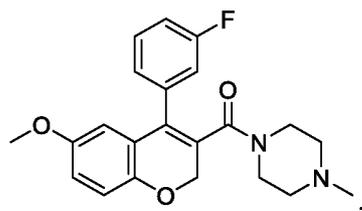
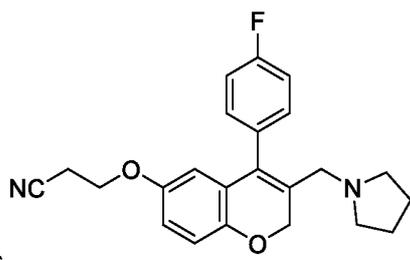
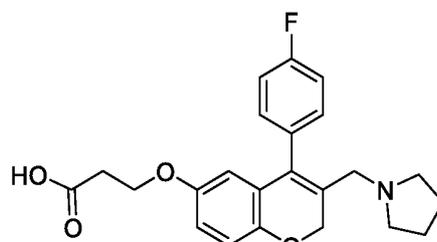
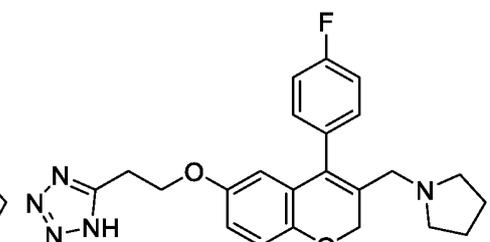
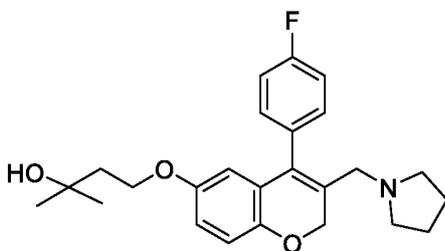
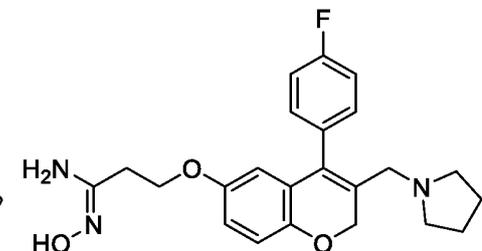
[0120] Примеры соединений согласно настоящему изобретению приведены в **таблице 1** ниже.

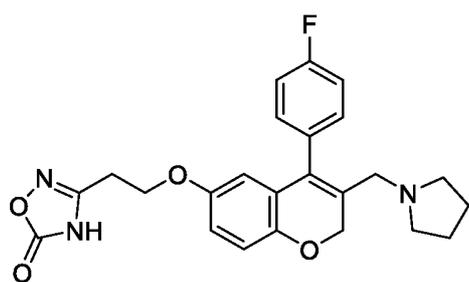
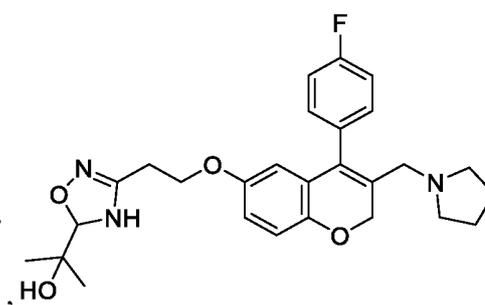
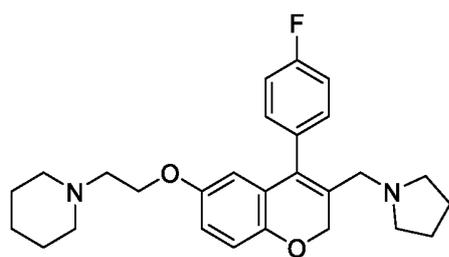
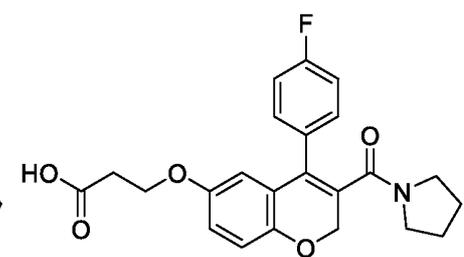
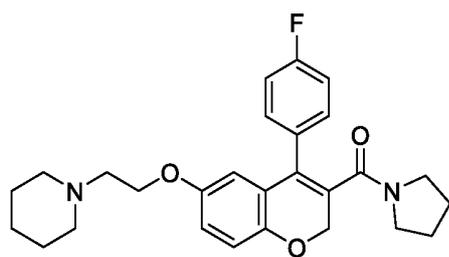
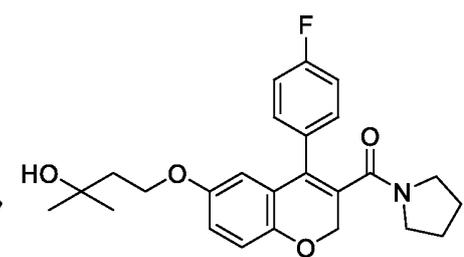
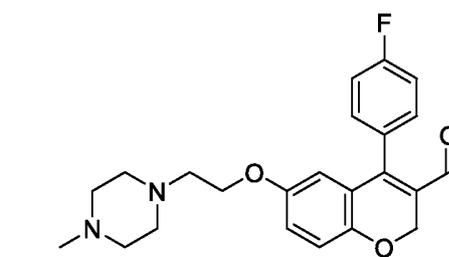
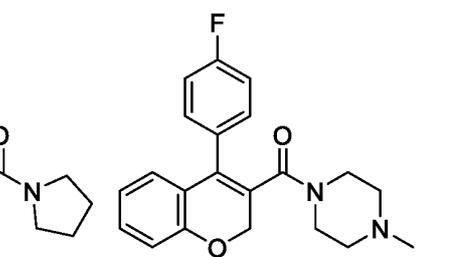
Таблица 1. Примеры соединений

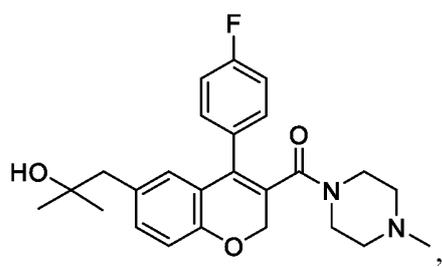


I-5**I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14**

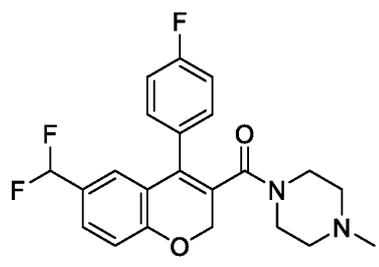
I-15**I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24**

I-25**I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34**

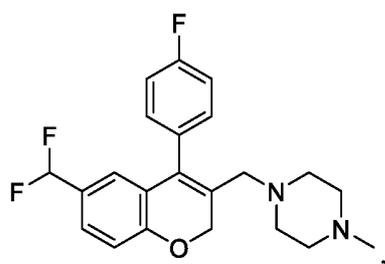
I-35**I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44**



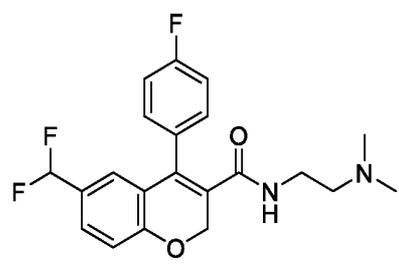
I-45



I-46



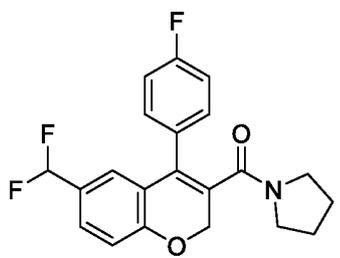
I-47



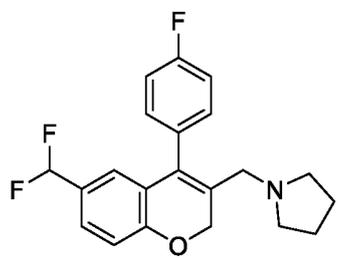
I-48



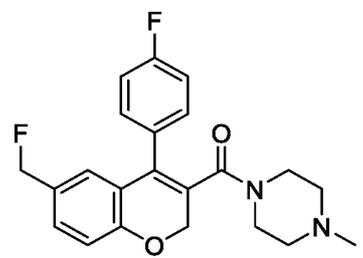
I-49



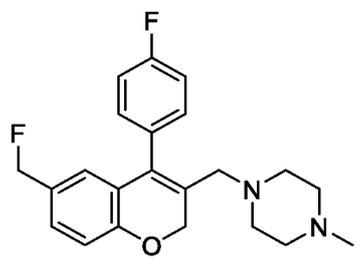
I-50



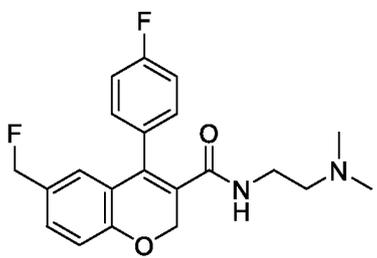
I-51



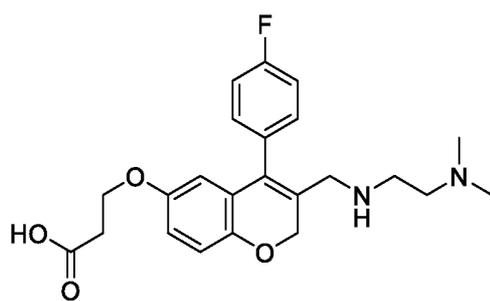
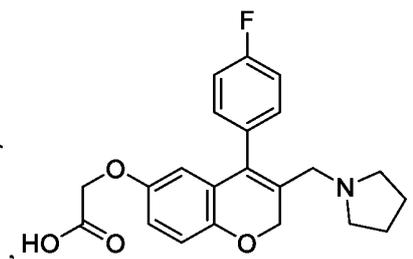
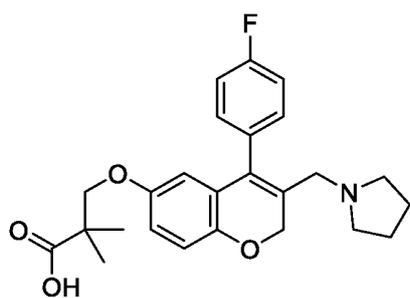
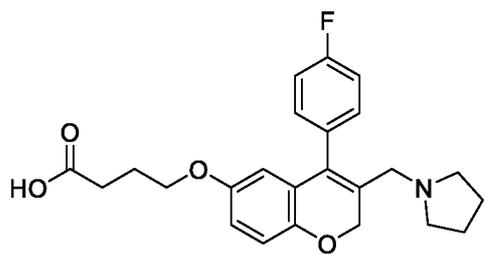
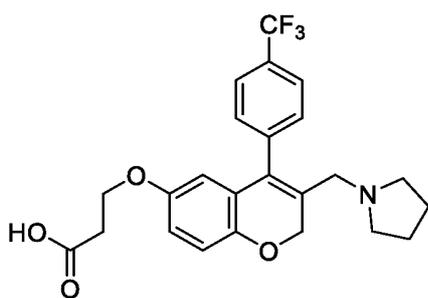
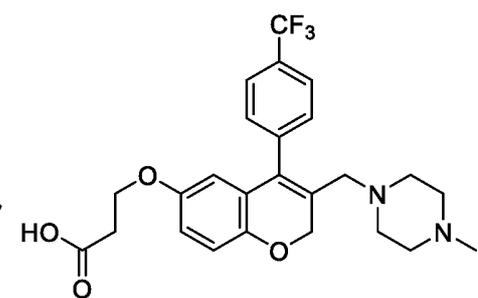
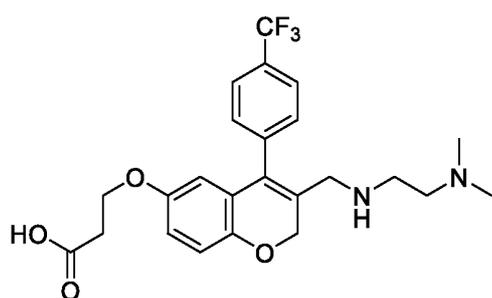
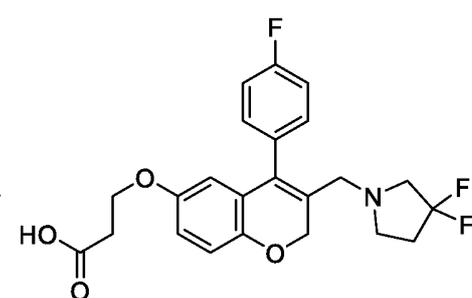
I-52

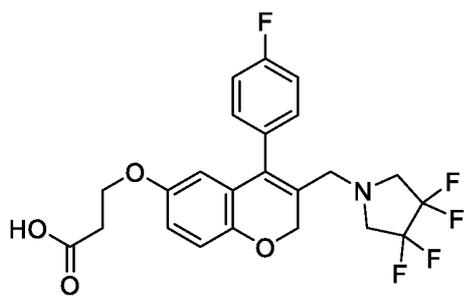


I-53

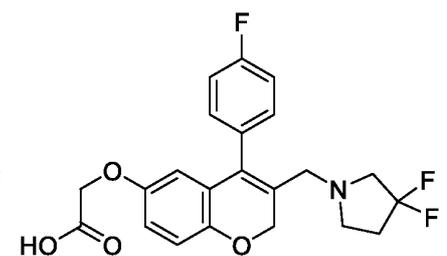


I-54

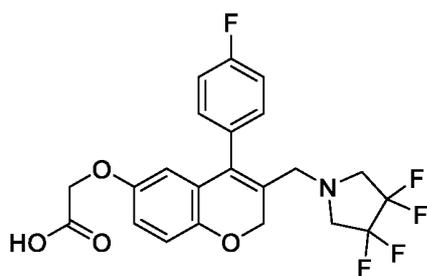
I-63**I-64****I-65****I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-70****I-71**



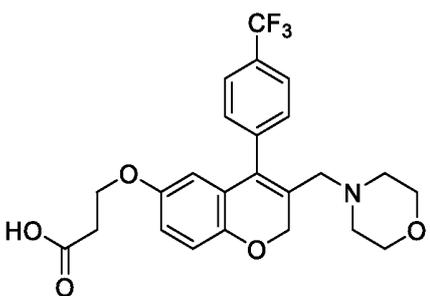
I-72



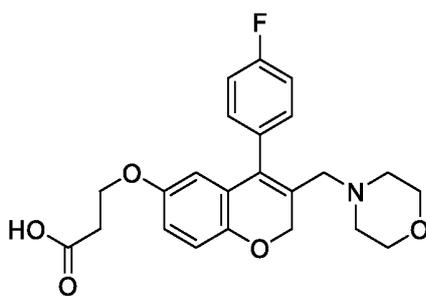
I-73



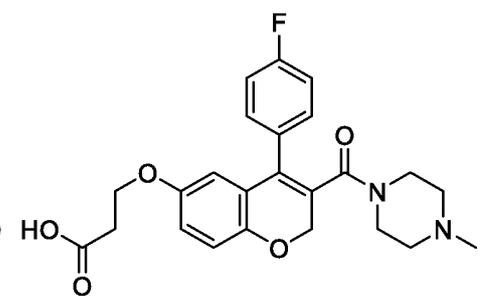
I-74



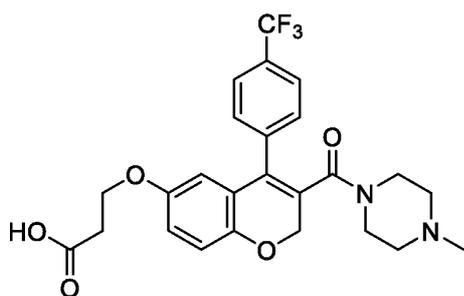
I-76



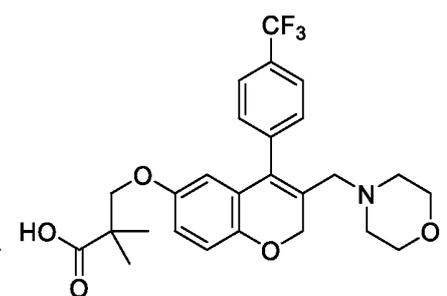
I-76



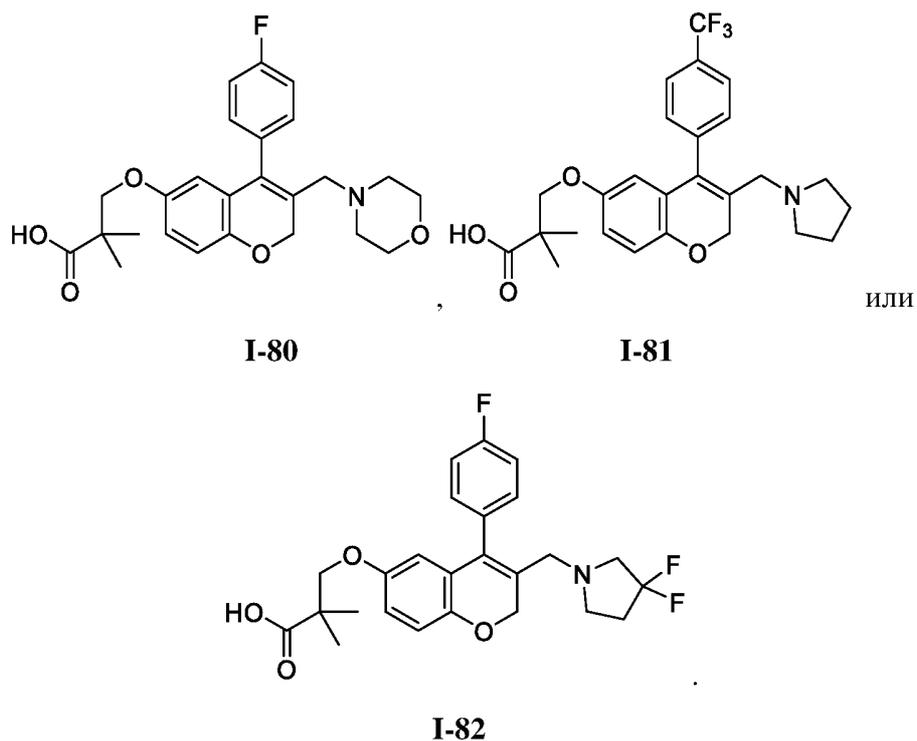
I-77



I-78



I-79



[0121] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, указанное в **таблице 1** выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

Применение, составы и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[0122] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или носитель. Количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для измеримого модулирования взаимодействия между TCR и Nck в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для измеримого модулирования взаимодействия между TCR и Nck в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах

реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

[0123] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0124] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда» относится к нетоксичным носителю, адъюванту или среде, которые не нарушают фармакологической активности соединения, составы с которым готовят с их помощью. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители, которые могут быть применены в композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицериды смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[0125] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции применяются перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или

растворителе, приемлемом для парентерального введения, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие (fixed) масла.

[0126] Для данной цели может быть применено любое легкое (bland) нелетучее (fixed) масло, включая синтетические моно или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, могут быть применены для получения инъекционных форм, примерами являются натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать растворитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов могут быть применены и другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как разновидности реагентов Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[0127] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда необходимы водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавить определенные подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

[0128] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0129] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, в частности, когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, в том числе при заболеваниях глаз, кожи или нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

[0130] Местное применение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть произведено с помощью состава ректальных суппозитория (см. выше) или с помощью подходящего состава для клизмы. Также могут быть применены местно-трансдермальные пластыри.

[0131] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного применения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[0132] Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным рН или в виде растворов в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным рН, с или без добавления консерванта, такого как бензалкония хлорид. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтические приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[0133] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических составов, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[0134] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в виде составов для перорального введения. Такие составы могут быть введены с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[0135] Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с переносящими веществами для получения композиции в единой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, что пациенту, получающему указанные композиции, может быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[0136] Следует также понимать, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количества

соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[0137] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, в общем подходят для модулирования передачи сигнала TCR и активации T-клеток посредством модулирования взаимодействия между TCR и Nck.

[0138] Активность соединения, применяемого согласно настоящему изобретению в качестве модулятора взаимодействия TCR-Nck, может быть исследована *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают, например, анализы для определения пролиферации T-лимфоцитов (например, Tse, W.T. *et al.*, *Transplantation*, 2003, 75(3): 389-97, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки); определения полимеризации актинового цитоскелета, индуцированной в T-клетках после стимуляции TCR (например, Fuller, C.L. *et al.*, *Immunol. Rev.* 2003, 292: 220-36, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки); и определения секреции цитокинов T-клетками, вызванной стимуляцией TCR (например, Finco, D. *et al.*, *Cytokine*, 2014, 66(2): 143-55, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки). Анализы *in vivo* включают стандартные модели иммунных и аутоиммунных заболеваний на животных, которые хорошо известны и относятся к имеющемуся уровню техники, такие как, например, модели гиперчувствительности замедленного типа (например, Kudlacz, E. *et al.*, *Am. J. Transplant.*, 2004, 4(1): 51-7, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки); модели ревматоидного артрита (например, Holmdahl, R. *et al.*, *APMIS*, 1989, 97(7): 575-84, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки); модели рассеянного склероза (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит) (например, Gonzalez-Rey, E. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 2006, 168(4): 1179-88, содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки); и модели отторжения трансплантата (см., например, различные модели на животных, описанные в приведенных выше ссылках, включенных в настоящее описание посредством ссылки, применительно к лечению отторжения трансплантата).

[0139] В настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к

достижению регрессии, облегчению, задержке начала или подавлению развития заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть назначено после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть назначено при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено предрасположенному к развитию заболевания индивидууму до появления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, с целью предотвращения или задержки их повторного появления.

[0140] Предложенные соединения являются модуляторами взаимодействия TCR-Nck и, соответственно, подходят для лечения одного или более расстройств, ассоциированных с активностью TCR. Таким образом, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения опосредованного TCR-Nck расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[0141] В настоящем документе термины «опосредованные TCR-Nck» расстройства, заболевания и/или состояния означают любое заболевание или другое вредоносное состояние, в развитии которого установлена роль TCR. Соответственно, другой вариант реализации настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, в развитии которых установлена роль TCR. Такие опосредованные TCR-Nck расстройства включают, без ограничения, аутоиммунные и воспалительные расстройства; расстройства, связанные с проведением трансплантации; пролиферативные расстройства и неврологические расстройства. (См., например, O'Sea, J. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3(7): 555-64; Cetkovic-Cvrlje, M. *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10(15): 1767-84; Cetkovic-Cvrlje, M. *et al.*, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2004, 52(2): 69-82).

Аутоиммунные и воспалительные расстройства

[0142] В настоящем документе термин «аутоиммунное и воспалительное расстройство» относится к тем заболеваниям, патологиям или состояниям, которые возникают в случаях, когда системы организма подвергаются атаке со стороны собственной иммунной системы

этого организма. Мишени аутоиммунного взаимодействия могут иметь различную локализацию от клеточного уровня (например, основной белок миелина при рассеянном склерозе или рецептор тиреотропного гормона при болезни Грейвса) до органоспецифических эффектов при ревматоидном артрите или болезни Крона и до системных эффектов, наблюдаемых при системной красной волчанке. Некоторые из явлений, которые были признаны причинами аутоиммунных заболеваний, включили избыточную экспрессию цитокинов, например, ФНО- α , ИЛ-2 или рецептора ИЛ-2 при воспалительном заболевании кишечника, или недостаточную экспрессию (недостаточную экспрессию ИЛ-10 при диабете 1 типа), дефекты экспрессии аллелей (аллели 27 локуса В человеческого лейкоцитарного антигена I класса (HLA Class I B27) при анкилозирующем спондилите), измененную экспрессию белков, участвующих в регуляции апоптоза (недостаточную экспрессию Fas при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме I типа (ALPS 1). Для получения дополнительной информации об аутоиммунных заболеваниях см. «Harrison's Principles of Internal Medicine», 16th ed., McGraw-Hill, N.Y., 2005, главу 295.

[0143] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное расстройство представляет собой болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, универсальную алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, нефрит, обусловленный образованием антител к базальной мембране клубочков/антител к базальной мембране канальцев (анти-GBM/анти-ТВМ), антифосфолипидный синдром, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (болезнь Меньера), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксональную и нейрональную невропатию, болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром (кальциноз, болезнь Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия), болезнь Крона, герпетиформный

дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит, гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреодит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Геноха-Шенлейна, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, гипогаммаглобулинемию, IgA-нефропатию, IgG4-связанную склерозирующую болезнь, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, миозит с тельцами включения, воспалительное заболевание кишечника, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет, ювенильный миозит, болезнь Kawasaki, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз, красную волчанку, хроническую болезнь Лайма, нейроборрелиоз Лайма, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани, язву Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, рассеянный склероз, миастению гравис, миозит, нейромиелит зрительного нерва, нейтропению, глазной рубцовый пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, синдром PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую дегенерацию мозжечка, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, синдром Парри-Ромберга, парспланит, синдром Персонейджа-Тернера, пузырчатку, периферическую невропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, ROEMS-синдром (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи), узелковый полиартериит, полигландулярные синдромы I, II и III типов, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, псориаз, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию, гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, рецидивирующий полихондрит, ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена,

аутоиммунный ответ против антигенов спермы и яичек (sperm and testicular autoimmunity), синдром мышечной скованности (stiff person syndrome), подострый бактериальный эндокардит (ПБЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Толосы-Ханта, поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, увеит, васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с полиангиитом).

Расстройства, связанные с проведением трансплантации

[0144] В некоторых вариантах реализации расстройство связано с проведением трансплантации. В некоторых вариантах реализации расстройство, связанное с проведением трансплантации, представляет собой отторжение трансплантата. В некоторых вариантах реализации расстройство, связанное с проведением трансплантации, представляет собой реакцию «трансплантат против хозяина».

Пролиферативные расстройства

[0145] В некоторых вариантах реализации расстройство представляет собой пролиферативное расстройство. В некоторых вариантах реализации пролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0146] В настоящем документе термин «рак» относится к клеткам, обладающим способностью к автономному росту, то есть к аномальному статусу или состоянию, характеризующемуся быстрой пролиферацией клеток. Данный термин включает все типы раковых опухолей или онкогенных процессов, ткани с метастазами или клетки, ткани или органы, претерпевшие злокачественную трансформацию, независимо от гистопатологического типа или стадии инвазивности. Термин «опухоль» в настоящем документе относится к раковым клеткам, например, образованию из раковых клеток. Термин «карцинома» известен в данной области техники и относится к злокачественным новообразованиям эпителиальных или эндокринных тканей, включая карциномы дыхательной системы, карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы мочеполовой системы, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы эндокринной системы и меланомы. «Аденокарцинома» относится к

карциноме, развившейся из железистой ткани, или карциноме, в которой опухолевые клетки образуют распознаваемые железистые структуры. Термин «саркома» известен в данной области техники и относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения.

[0147] Раковые заболевания включают, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, шваннома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

[0148] В некоторых вариантах реализации пролиферативное расстройство представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах реализации пролиферативное расстройство представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах реализации лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз.

Неврологические расстройства

[0149] В некоторых вариантах реализации расстройство представляет собой неврологическое расстройство. В некоторых вариантах реализации неврологическое расстройство представляет собой болезнь Бало, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, нейромиелит зрительного нерва Девика, острый рассеянный склероз Марбурга, рассеянный склероз, болезнь Шильдера или перивенозный энцефаломиелит.

Подходящие композиции

[0150] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобное, в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах, составляющих от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

[0151] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[0152] Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут применяться, присутствуют вода, раствор Рингера, представленный в Фармакопее США (U.S.P.), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0153] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[0154] Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с малой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения, таким образом, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченное всасывание вводимой парентерально формы соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем заключения

соединения в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

[0155] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, размягчаются в прямой кишке или полости влагалища с высвобождением активного соединения.

[0156] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или веществами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[0157] Твердые композиции аналогичного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы в виде таблеток,

драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент (-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры композиций включения, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[0158] Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это обычно принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент (-ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры композиций включения, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

[0159] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, составы для ингаляций или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми

необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Состав для офтальмологического применения, глазные капли и ушные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также можно применять для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[0160] Термин «биологический образец» в настоящем документе включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; материал, полученный при биопсии из млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, сочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Способы лечения

[0161] В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного взаимодействием TCR-Nck, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения аутоиммунных и воспалительных расстройств; расстройств, связанных с проведением трансплантации; пролиферативных расстройств и неврологических расстройств.

[0162] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения очаговой алопеции (alopecia areata) (см., например, Petukhova, L. *et al.*, Nature, 2010, 466(7302): 113-17). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения очаговой алопеции у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0163] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения анкилозирующего спондилита (см., например, Smith, J.A., Curr Allergy Asthma

Rep. 2015, 15(1): 489). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения анкилозирующего спондилита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0164] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения астмы (см., например, Robinson, D.S., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 126(6): 1081-91). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0165] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения аутоиммунного гепатита (см., например, Manns, M.P. *et al.*, *Hepatology*, 2010, 51(6), 2193-213. Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного гепатита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0166] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS) (см., например, Sneller, M.C. *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatology*, 2003, 15(4) 417-21). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ALPS у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0167] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют при аутоиммунном миокардите (см., например, Caforio, A.L. and Iliceto, S., *Curr. Opin. Cardiol.*, 2008, 23(3): 219-26). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного миокардита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0168] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют при аутоиммунном орхите (см., например, Silva, C.A. *et al.*, *Autoimmun Rev.*, 2014, 13(4-5): 431-34). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

предложен способ лечения аутоиммунного орхита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0169] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют при аутоиммунном панкреатите (см., например, Fan, B.G. and Andren-Sandberg, A., *N. Am. J. Med. Sci.* 2009, 1(2): 148-51). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного панкреатита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0170] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения атопического дерматита (см., например, Nogral, K.E. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123(6): 1244-52). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения системного атопического дерматита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0171] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения болезни Бехчета (см., например, Direskeneli, H., *Genetics Research International*, 2013, Article ID 249157 doi:10.1155/2013/249157). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Бехчета у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0172] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения болезни Кастлемана (см., например, Al-Maghrabi, J. *et al.*, *Histopathology*, 2005, 48(3): 233-38). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Кастлемана у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0173] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения целиакии (см., например, Mazzarella, G., *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(24): 7349-56). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения целиакии у нуждающегося в этом пациента, включающий

стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0174] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (см., например, Notturmo, F. *et al.*, *J. Neuroimmunol.* 2008, 197(2): 124-7). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0175] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения синдрома Когана (см., например, Greco, A. *et al.*, *Autoimmunity Rev.* 2013, 12(3): 396-400). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома Когана у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0176] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения синдрома Чарга-Стросса (см., например, Guida, G. *et al.*, *Clin. Immunol.*, 2008 128(1): 94-102). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома Чарга-Стросса у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0177] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения болезни Крона (см., например, Roche, J.K. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1985, 75(2):522-530; Marks, D.J. and Segal, A.W. *J. Pathol.* 2008, 214(2): 260-66; Cobrin, G.M. and Abreu, M.T. *Immunol. Rev.* 2005, 206(1): 277-95). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Крона у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0178] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения синдрома Эванса (см., например, Teachery, D.T. *et al.*, *Blood*, 2004, 105(6):2443-48). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

предложен способ лечения синдрома Эванса у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0179] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения миозита с тельцами включения (см., например, Kitazawa, M. *et al.*, *J. Neuroscience*, 2009, 29(19): 6132-41). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения миозита с тельцами включения у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0180] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения воспалительного заболевания кишечника (см., например, Zenewicz, L.A. *et al.*, *Trends Mol. Med.*, 2009, 15(5): 199-207). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания кишечника у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0181] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения болезни Кавасаки (см., например, Onouchi, Y. *et al.*, *Nature Genetics*, 2008, 40: 35-42). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Кавасаки у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0182] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения болезни Лайма (хронической) (см., например, Singh, S.K. and Girschick, H.J. *Paediatric Rheumatology*, 2004, 10(7): 598-614; Raveche, E.S. *et al.*, *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43(2): 850-56). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Лайма (хронической) у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0183] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения рассеянного склероза (см., например, Babbe, H. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2000, 192(3): 393-404; Dai, K.Z. *et al.*, *Genes Immun.* 2001, 2(5): 263-8). Соответственно, в некоторых

вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рассеянного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0184] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения миастении гравис (см., например, Meriglioli, M.N. and Sanders, D.B.S., *Lancet Neurology*, 2009, 8(5): 475-90). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения миастении гравис у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0185] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения псориаза (см., например, Cai, Y. *et al.*, *Cell Mol. Immunol.*, 2012, 9(4): 302-09). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения псориаза у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0186] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения псориатического артрита (см., например, Choy, E., *Curr. Rheumatol. Rep. Exp.*, 2007, 9(6): 437-41). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0187] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения ревматоидного артрита (см., например, Core, A.P. *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25(5): S4-11). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0188] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения системной красной волчанки (см., например, Crispin, J.C. *et al.*, *J. Immunol.*, 2008, 181(12): 8761-66; Linterman, M.A. *et al.*, *J. Exp. Med.* 2009, 206(3): 561-76). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен

способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0189] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения диабета I типа (см., например, Roes, В.О., *Diabetologia*, 46(3): 305-21). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения диабета I типа у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0190] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения язвенного колита (см., например, Kappeler, A. and Mueller, C., *Histol Histopathol.*, 2000, 15(1): 167-72). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения язвенного колита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0191] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения увеита (см., например, Horai, R. *et al.*, *Immunity*, 2015, 43(2): 343-53). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения увеита у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0192] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения витилиго (см., например, Van den Wijngaard, R. *et al.*, *Lab Invest.* 2000, 80(8): 1299-309). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения витилиго у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0193] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения отторжения трансплантатов (см., например, Issa, F. *et al.*, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010, 6(1): 155-69). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения отторжения трансплантатов у

нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0194] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) (см., например, Morgan, M.D. *et al.*, *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(7): 2127-37). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0195] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения гематологического рака. Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гематологического рака у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0196] В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения отторжения трансплантата (см., например, Issa, F. *et al.*, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010, 6(1): 155-69). В некоторых вариантах реализации способ модулирования TCR-Nck применяют для лечения реакции «трансплантат против хозяина» (см., например, W.D., *Nature Rev. Immunology*, 2007, 7: 340-52). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с проведением трансплантации, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинации

[0197] Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможная комбинированная терапия может принимать форму фиксированных комбинаций, или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений параллельно (*staggered*), или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более

других терапевтических соединений. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, которое лечат».

[0198] Указанные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от предложенной комбинированной терапии, в виде части схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, эти агенты могут представлять собой часть единой лекарственной формы, будучи смешанными с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в виде части схемы с многократным дозированием эти два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов друг относительно друга.

[0199] В настоящем документе термины «комбинация», «комбинированный» и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единичной лекарственной форме. Соответственно в настоящем изобретении предложена однократная единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или носитель.

[0200] Количество соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента (в композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которое может быть объединено с материалами носителя с получением единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, получающего лечение, и конкретного пути введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы могла быть введена доза соединения согласно настоящему изобретению 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[0201] В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество

дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии, когда применяют только один такой терапевтический агент. В таких композициях указанный дополнительный терапевтический агент могут вводить в количестве 0,01 – 1000 мкг/кг массы тела/сутки.

[0202] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, не будет превышать количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрытых в настоящем документе, будет составлять от примерно 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей такой агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[0203] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение формулы I и один или более дополнительных терапевтических агентов. Указанный терапевтический агент может быть введен совместно с соединением формулы I, или он может быть введен до или после введения соединения формулы I. Подходящие терапевтические агенты дополнительно подробно описаны ниже. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I может быть введено с промежутком вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5, часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов перед введением указанного терапевтического агента. В других вариантах реализации соединение формулы I может быть введено с промежутком вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5, часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после введения указанного терапевтического агента.

[0204] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения опосредованного TCR-Nck заболевания, расстройства или состояния путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут включать малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают,

например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine[®]) и целекоксиб, колхицин (Colcrys[®]), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Uloric[®]), сульфасалазин (Azulfidine[®]), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (Plaquenil[®]) и хлорохин (Aralen[®]), метотрексат (Rheumatrex[®]), соли золота, такие как ауриотиоглюкоза (Solganal[®]), ауриотиомалат (Myochrysine[®]) и ауранофин (Ridaura[®]), D-пеницилламин (Depen[®] или Cuprimine[®]), азатиоприн (Imuran[®]), циклофосфамид (Cytoxan[®]), хлорамбуцил (Leukeran[®]), циклоспорин (Sandimmune[®]), лефлуномид (Arava[®]) и «анти-ФНО»-агенты, такие как этанерцепт (Enbrel[®]), инфликсимаб (Remicade[®]), голимумаб (Simponi[®]), цертолизумаб пэгол (Cimzia[®]) и адалимумаб (Humira[®]), «анти-ИЛ-1»-агенты, такие как анакинра (Kineret[®]) и рилонацепт (Arcalyst[®]), канакинумаб (Paris[®]), ингибиторы Янус-киназ (анти-Jak), такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (Rituxan[®]), «анти-T-клеточные» агенты, такие как абатацепт (Orencia[®]), «анти-ИЛ-6»-агенты, такие как тоцилизумаб (Actemra[®]), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Synvisc[®] или Hyalgan[®]), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Calcinparine[®] или Liquaemin[®]) и варфарин (Coumadin[®]), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (Lomotil[®]) и лоперамид (Imodium[®]), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (Lotronex[®]), лубипростон (Amitiza[®]), слабительные средства, такие как гидроокись магния, полиэтиленгликоль (MiraLax[®]), Dulcolax[®], Correctol[®] и Senokot[®], антихолинергические средства или спазмолитические средства, такие как дицикломин (Bentyl[®]), Singulair[®], бета-2-агонисты, такие как альбутерол (Ventolin[®] HFA, Proventil[®] HFA), левосальбутерол (Хорепех[®]), метапротеренол (Alupent[®]), пирбутерола ацетат (Maxair[®]), тербуталина сульфат (Brethaire[®]), сальметерола ксинафоат (Serevent[®]) и формотерол (Foradil[®]), антихолинергические агенты, такие как ипратропия бромид (Atrovent[®]) и тиотропий (Spiriva[®]), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат (Beclovent[®], Qvar[®] и Vanceril[®]), триамцинолона ацетонид (Azmacort[®]), мометазон (Asthmanex[®]), будесонид (Pulmicort[®]) и флунизолид (Aerobid[®]), Afviar[®], Symbicort[®], Dulera[®], кромогликат натрия (Intal[®]), метилксантины, такие как теофиллин (Theo-Dur[®], Theolair[®], Slo-bid[®], Uniphyll[®], Theo-24[®]) и аминофиллин, антитела IgE, такие как омализумаб

(Xolair[®]), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Retrovir[®]), абакавир (Ziagen[®]), абакавир/ламивудин (Epzicom[®]), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir[®]), диданозин (Videx[®]), эмтрицитабин (Emtriva[®]), ламивудин (EpiVir[®]), ламивудин/зидовудин (Combivir[®]), ставудин (Zerit[®]) и зальцитабин (Hivid[®]), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавердин (Rescriptor[®]), эфавиренз (Sustiva[®]), невирапин (Viramune[®]) и этравирин (Intelence[®]), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Viread[®]), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase[®]), атазанавир (Reyataz[®]), дарунавир (Prezista[®]), фосампренавир (Lexiva[®]), индинавир (Crixivan[®]), лопинавир и ритонавир (Kaletra[®]), нелфинавир (Viracept[®]), ритонавир (Norvir[®]), саквинавир (Fortovase[®] или Invirase[®]) и типранавир (Aptivus[®]), ингибиторы слияния, такие как энфувиртид (Fuzeon[®]) и маравирик (Selzentry[®]), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Isentress[®]), доксорубин (Hydrodaunorubicin[®]), винкристин (Oncovin[®]), бортезомиб (Velcade[®]) и дексаметазон (Decadron[®]) в комбинации с леналидомидом (Revlimid[®]), или любую их комбинацию (комбинации).

[0205] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine[®]) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, сульфасалазина (Azulfidine[®]), противомаларийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil[®]) и хлорохин (Aralen[®]), метотрексата (Rheumatrex[®]), солей золота, таких как ауротиоглюкоза (Solganal[®]), ауротиомалата (Myochrysine[®]) и ауранофина (Ridaura[®]), D-пенициллина (Depen[®] или Cuprimine[®]), азатиоприна (Imuran[®]), циклофосфамида (Cytoxan[®]), хлорамбуцила (Leukeran[®]), циклоспорина (Sandimmune[®]), лефлуномида (Arava[®]) и «анти-ФНО»-агентов, таких как этанерцепт (Enbrel[®]), инфликсимаб (Remicade[®]), голимумаб (Simponi[®]), цертолизумаб пэгол (Cimzia[®]) и адалимумаб (Humira[®]), «анти-ИЛ-1»-агентов, таких как анакинра (Kineret[®]) и рилонацепт (Arcalyst[®]), антител, таких как ритуксимаб (Rituxan[®]), «анти-Т-клеточных» агентов, такие как абатацепт (Orencia[®]), и «анти-ИЛ-6»-агентов, таких как тоцилизумаб (Actemra[®]).

[0206] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения остеоартрита, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, диклофенака, кортизона, гиалуроновой кислоты (Synvisc® или Hyalgan®) и моноклональных антител, таких как танезумаб.

[0207] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения системной красной волчанки, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, противомаларийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), циклофосфамида (Cytoxan®), метотрексата (Rheumatrex®), азатиоприна (Imuran®) и антикоагулянтов, таких как гепарин (Calciparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®).

[0208] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Крона, язвенного колита или воспалительного заболевания кишечника, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из мезаламина (Asacol®), сульфасалазина (Azulfidine®), противодиарейных средств, таких как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агентов, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительных средств, таких как гидроокись магния, полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, и антихолинергических средств или спазмолитических средств, таких как дицикломин (Bentyl®), лекарственных средств против ФНО, стероидов и антибиотиков, таких как Флагил (Flagyl®) или ципрофлоксацин.

[0209] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из

Singular[®], бета-2-агонистов, таких как альбутерол (Ventolin[®] HFA, Proventil[®] HFA), левосальбутерол (Xopenex[®]), метапротеренол (Alupent[®]), пирбутерола ацетат (Maxair[®]), тербуталина сульфат (Brethaire[®]), сальметерола ксинафоат (Serevent[®]) и формотерол (Foradil[®]), антихолинергических агентов, такие как ипратропия бромид (Atrovent[®]) и тиотропий (Spiriva[®]), ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclivent[®], Qvar[®] и Vanceril[®]), триамцинолона ацетонид (Azmacort[®]), мометазон (Asthmanex[®]), будесонид (Pulmicort[®]), флунизолид (Aerobid[®]), Afviar[®], Symbicort[®] и Dulera[®], кромогликата натрия (Intal[®]), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur[®], Theolair[®], Slo-bid[®], Uniphyll[®], Theo-24[®]) и аминофиллин, и антител IgE, таких как омализумаб (Xolair[®]).

[0210] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гематологического злокачественного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan[®]), циклофосфамида (Cytoxan[®]), доксорубина (Hydrodaunorubicin[®]), винкристина (Oncovin[®]), преднизона, ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

[0211] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и ингибитора ВТК, причем указанное заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, артрита, системной красной волчанки (СКВ), васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, тиреоидита Орда (атрофической формы аутоиммунного тиреоидита), болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, системного склероза, нейроборрелиоза Лайма, синдрома Гийена-Барре, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонус-миоклонус, анкилозирующего спондилеза, антифосфолипидного синдрома, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гастрита, пернициозной анемии, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного

билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, височного артериита, аутоиммунной гемолитической анемии с синдромом тепловых агглютининов, гранулематоза Вегенера, псориаза, универсальной алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, мембранозной гломерулонефропатии, эндометриоза, интерстициального цистита, обыкновенной пузырчатки, буллезной пузырчатки, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, гиперпролиферативного заболевания, отторжения трансплантированных органов или тканей, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известного как ВИЧ), диабета 1 типа, реакции «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии, анафилаксии, аллергий (например, аллергий на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, продукты питания, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, пылевых клещей или каликс таракана), гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита и атопического дерматита, астмы, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Геноха-Шенлейна, гепатита, гнойного гидраденита, IgA-нефропатии, интерстициальной болезни легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита, В-клеточного пролиферативного расстройства, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы (также известной как плазмноклеточная миелома), неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмцитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, нодальной В-

клеточной лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, крупноклеточной В-клеточной лимфомы средостения (тимуса), внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфоматоидного гранулематоза, рака молочной железы, рака предстательной железы или тучноклеточного рака (например, мастоцитомы, тучноклеточного лейкоза, тучноклеточной саркомы, системного мастоцитоза), рака костей, колоректального рака, рака поджелудочной железы, заболеваний костей и суставов, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезни Бехчета, синдрома Шегрена, системного склероза, остеопороза, рака костей, костных метастазов, тромбоэмболического нарушения (например, инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аортокоронарного шунтирования, рестеноза после аортокоронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионного поражения периферических артерий, легочной эмболии, тромбоза глубоких вен), воспалительного заболевания органов таза, уретрита, солнечного ожога кожи, синусита, пневмонита, энцефалита, менингита, миокардита, нефрита, остеомиелита, миозита, гепатита, гастрита, энтерита, дерматита, гингивита, аппендицита, панкреатита, холецистита, агаммаглобулинемии, псориаза, аллергии, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, болезни Шегрена, отторжения трансплантата ткани, сверхострого отторжения трансплантированных органов, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), аутоиммунной полигландулярной болезни (также известной как аутоиммунный полигландулярный синдром), аутоиммунной алопеции, пернициозной анемии, гломерулонефрита, дерматомиозита, рассеянного склероза, склеродермии, васкулита, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, синдрома Гудпасчера, атеросклероза, болезни Аддисона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, диабета, септического шока, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного артрита, остеоартрита, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, макроглобулинемии Вальденстрема, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, atopического дерматита, дегенеративного заболевания суставов, витилиго, аутоиммунного гипопитуитаризма, синдрома Гийена-

Барре, болезни Бехчета, склеродермии, грибовидного микоза, острых воспалительных реакций (таких как острый респираторный дистресс-синдром и повреждение вследствие ишемии/реперфузии) и болезни Грейвса.

[0212] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и ингибитора PI3K, причем указанное заболевание выбрано из рака, нейродегенеративного расстройства, ангиогенного расстройства, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, связанного с гормоном заболевания, состояний, связанных с трансплантации органов, иммунодефицитных расстройств, деструктивного поражения костей, пролиферативного расстройства, инфекционного заболевания, состояния, ассоциированного с гибелью клеток, тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), заболевания печени, патологических иммунных состояний, сопровождающихся активацией Т-клеток, сердечно-сосудистого нарушения и расстройства ЦНС.

[0213] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и ингибитора Vcl-2, причем указанное заболевание представляет собой воспалительное расстройство, аутоиммунное расстройство, пролиферативное расстройство, эндокринное расстройство, неврологическое расстройство или расстройство, связанное с трансплантацией.

[0214] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено для получения преимуществ в комбинации с антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или

ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин. Термин «ингибитор ароматазы» в настоящем документе относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоклутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием Aromasin™. Форместан представлен на рынке под торговым названием Lentaron™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием Afema™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием Arimidex™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями Femara™ или Femar™. Аминоклутетимид представлен на рынке под торговым названием Orimeten™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, подходит, в частности, для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[0215] Термин «антиэстроген» в настоящем документе относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант,

ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием Nolvadex™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием Evista™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex™.

[0216] Термин «антиандроген» в настоящем документе относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). В настоящем документе термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием Zoladex™.

[0217] Термин «ингибитор топоизомеразы I» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием Нусамптин™.

[0218] Термин «ингибитор топоизомеразы II» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный состав, такой как Caelyx™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием Etopophos™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин представлен на рынке под торговым названием Acriblastin™ или Adriamycin™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым названием Farmorubicin™. Идарубицин представлен на рынке под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием Novantron.

[0219] Термин «агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные.

Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием Taxol™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым названием Taxotere™. Винбластин сульфат представлен на рынке под торговым названием Vinblastin R.P™. Винкристина сульфат представлен на рынке под торговым названием Farmistin™.

[0220] Термин «алкилирующий агент» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием Holoхан™.

[0221] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» в настоящем документе относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают субероиланилидгидроксамовую кислоту (SAHA), но не ограничиваются ей.

[0222] Термин «противоопухолевый антиметаболит» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием Gemzar™.

[0223] Термин «соединение платины» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин может быть введен, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Carboplat™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Eloxatin™.

[0224] В настоящем документе термин «соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения», включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы, и/или ингибиторы серин-, и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор ТРФ, такие как

производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора I ИФР, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора I ИФР или его факторы роста; d) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Ttk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Axl-рецепторных тирозинкиназ; f) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы; g) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин, илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые

соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); к) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая мезилат иматиниба (Gleevec™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, адамантиловый сложный эфир (4-{{(2,5-дигидроксифенил)метил}амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); л) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или лигандами, родственными EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180.; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6. 4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло [2,3-d]пиримидина; м) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование активности рецептора с-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность с-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора с-Met или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен с-Met или связывание с HGF, н) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2 и/или рап-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофациитиниб и руксолитиниб; о) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование киназной активности киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделализиб; и; и q) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка hedgehog

(Hh) или сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эризмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[0225] Термин «ингибитор PI3K» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов из семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, РБИ-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктерлисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[0226] Термин «ингибитор Bcl-2» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, пан-Bcl-2-ингибиторы Ascenta, куркумин (и его аналоги), ингибиторы двойного действия Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO 2008/118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Univ. of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство-малую молекулу. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[0227] Термин «ингибитор ВТК» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

[0228] Термин «ингибитор SYK» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[0229] Другие примеры ингибирующих ВТК соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему

изобретению, могут быть найдены в WO 2008/039218 и WO 2011/090760, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0230] Другие примеры ингибирующих SYK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2003/063794, WO 2005/007623 и WO 2006/078846, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0231] Другие примеры ингибирующих PI3K соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2004/019973, WO 2004/089925, WO 2007/016176, US8138347, WO 2002/088112, WO 2007/084786, WO 2007/129161, WO 2006/122806, WO 2005/113554 и WO 2007/044729, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0232] Другие примеры ингибирующих JAK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2009/114512, WO 2008/109943, WO 2007/053452, WO 2000/142246 и WO 2007/070514, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0233] Другие включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

[0234] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[0235] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, такие как омега-3-кислота или ее производное.

[0236] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α - γ - или δ -токоферол или α - γ - или δ -токотриенол.

[0237] Термин «ингибитор циклооксигеназы» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[0238] Термин «бисфосфонаты» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bonefos™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Zometa™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

[0239] Термин «ингибитор гепараназы» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. Термин «модификатор биологического ответа» в настоящем документе относится к лимфокину или интерферонам.

[0240] Термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; примером является «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). В настоящем документе термин «ингибитор теломеразы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

[0241] Термин «ингибитор метионаминопептидазы» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[0242] Термин «ингибитор протеасом» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют активность протеасом. Соединения, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют активность протеасом, включают, но не ограничиваются ими, Бортезомиб (Velcade™) и MLN 341.

[0243] Термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» или («ингибитор MMP») в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимаSTAT и его аналог, обладающий биодоступностью при пероральном введении, маримаSTAT (BB-2516), приномаSTAT (AG3340), метаSTAT (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[0244] Термин «соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных новообразований» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы.

[0245] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[0246] Термин «ингибиторы HSP90» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие

АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации, нацеленные на, уменьшающие количество или ингибирующие зависимые от HSP90 белки посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[0247] Термин «антипролиферативные антитела» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), антитело PRO64553 (против CD40) и 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

[0248] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со стандартными способами лечения лейкоза, в частности в комбинации со способами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

[0249] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SANA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в патенте

США 6,552,065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности лактатную соль. В настоящем документе «антагонисты рецептора соматостатина» относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. «Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки» относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, без ограничения, лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[0250] Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин «вещества, связывающие EDG» в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ara-C против ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[0251] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазина; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1

против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

[0252] «Фотодинамическая терапия» в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как Visudyne™ и порфирин натрия.

[0253] «Ангиостатические стероиды» в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11 α -эпигидрокортизол, кортексолон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[0254] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[0255] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[0256] Структуру активных соединений идентифицировали по кодовым номерам, непатентованным наименованиям или товарным знакам, которые могут быть взяты из актуального издания стандартного руководства "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

[0257] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено в комбинации с известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, при которых проявляется слабая чувствительность к радиотерапии.

[0258] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, применяют для того,

чтобы избежать рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако для пациентов, применяющих стенты или другие имплантируемые устройства, существует риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Указанные нежелательные эффекты могут быть предотвращены или уменьшены путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению, представляют собой еще один вариант реализации настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[0259] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение. Если не указано иное, одна или более таутомерных форм соединений согласно примерам, описанным в настоящем документе, могут быть получены *in situ* и/или выделены. Все таутомерные формы соединений согласно далее описанным примерам должны считаться раскрытыми в настоящем документе. Значения температур приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все процедуры выпаривания проводят при пониженном давлении, предпочтительно между примерно 15 мм рт. ст. и 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждена стандартными аналитическими методами, например, с помощью микроанализа и спектроскопических характеристик, например МС, ИР, ЯМР. Используемые сокращения являются традиционными в данной области техники.

[0260] Очевидно, что хотя общие способы отражают синтез отдельных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные среднему специалисту в данной области техники, могут быть применены для получения всех соединений, подклассов и видов каждого из указанных соединений, как описано в настоящем документе.

[0261] Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут быть также получены с применением способов синтеза, описанных в более ранних патентах США, например, патентах США № 8,614,231, 9,120,764, 10,131,647 и 10,106,518, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Список сокращений, используемых в экспериментальной части

4A MS: молекулярные сита с размером пор 4Å
AcOH: уксусная кислота
Безводн.: безводный
Водн.: водный
BH₃-ТГФ: комплекс борана и тетрагидрофурана
BINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
Bn: бензил
Boc: трет-бутоксикарбонил
(Boc)₂O: ди-трет-бутилдикарбонат
BrettPhos: 2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил
CbzCl: бензилхлорформиат
Cbz-OSU: N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид
ХИРАЛЬНАЯ ВЭЖХ: хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография
СМБР: (цианометилен)трибутилфосфоран
Конц.: концентрированный
CuCN: цианид меди
сут.: сутки
DAST: трифторид диэтиламиносеры
DavePhos: 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил
dba: дибензилиденацетон
DBU: 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЭ: 1,2-дихлорэтан
ДХМ: дихлорметан
ДЭА: диэтиламин
DIBAL-H: диизобутилалюминий гидрид
DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин
DMA: N,N-диметилацетамид
DMAP: 4-диметиламинопиридин
DMFA: N,N-диметилформамид
DMPU: 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинон
DMCO: диметилсульфоксид
DPPA: дифенилфосфорилазид
dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ЭА: этилацетат
EDCI: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭИ: энантиомерный избыток
ИЭР: ионизация электрораспылением
Et₃N: триэтиламин
Et₂O: диэтиловый эфир
EtOAc: этилацетат
EtOH: этанол
Fmoc: фторенилметилоксикарбонил

Fmoc-OSu: N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид
ч: часы
НАТУ: N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урания
гексафторфосфат
НОВ: Гидроксибензотриазол
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография
HCl: соляная кислота
ИВХ: 2-иодоксибензойная кислота
IPA: изопропиловый спирт
JackiePhos: 2-{ бис[3,5-бис(трифторметил)фенил]фосфино}-3,6-диметокси -
2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)(2',4',6'-
триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин
LDA: диизопропиламид лития
М: молярный
mCPBA: мета-хлорпероксибензойная кислота
Me: метил
MeCN: ацетонитрил
MeOH: метанол
MgO: оксид магния
мин: минуты
мл: миллилитры
мМ: миллимолярный
ммоль: миллимоли
МOM: метоксиметил
MsCl: мезилхлорид
MTBE: метил-трет-бутиловый эфир
NMP: N-метил-2-пирролидон
n-BuLi: н-бутиллитий
NBS: N-бромсукцинимид
NIS: N-иодсукцинимид
NMO: 4-метилморфолина N-оксид
NMP: N-метилпирролидон
ЯМР: ядерный магнитный резонанс
°C: градусы Цельсия
ФСБ: фосфатно-солевой буфер
Pd/C: палладий на угле
Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PE: петролейный эфир
rgr-ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
P(o-tol)₃: три(o-толил)фосфин
PTFE: политетрафторэтилен
Отн.: относительный
к. т.: комнатная температура
RuPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
нас.: насыщенный
SFC: сверхкритическая флюидная хроматография

SGC: хроматография на силикагеле
STAB: триацетоксиборогидрид натрия
TBAB: тетра-*n*-бутиламмония бромид
TBAF: тетра-*n*-бутиламмония фторид
TBSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид
tBuOK: трет-бутоксид калия
tBuONa: трет-бутоксид натрия
TEA: триэтиламин
TEBAC: бензилтриэтиламмония хлорид
Tf: трифторметансульфонат
TФУА: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
TФУ: трифторуксусная кислота
TIPS: триизопропилсилил
ТСХ: тонкослойная хроматография
ТГФ: тетрагидрофуран
TМСN: триметилсилилцианид
pTSA: пара-толуолсульфоновая кислота
TsOH: *p*-толуолсульфоновая кислота
XantPhos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Общие способы получения соединений согласно настоящему изобретению

[0262] Получение иллюстративных неограничивающих примеров предложенных соединений описано ниже.

[0263] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены или выделены в соответствии с общими синтетическими и/или полусинтетическими методами, известными специалистам в данной области техники для аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в разделе «Примеры» настоящего описания.

[0264] На приведенных ниже схемах в том случае, когда изображена конкретная защитная группа (“PG”), уходящая группа (“LG”) или условие осуществления превращения, среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что другие защитные группы, уходящие группы и условия осуществления превращения также являются подходящими и также включены настоящее изобретение. Такие группы и превращения подробно описаны в источниках *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition,

John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0265] В настоящем документе фраза «уходящая группа» (LG) включает, но не ограничивается ими, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, иодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), diaзоний и тому подобное.

[0266] В настоящем документе фраза «кислородзащитная группа» включает, например, карбонилзащитные группы, гидроксилзащитные группы и т. д. Гидроксилзащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в источнике *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры подходящих гидроксилзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, аллиловые простые эфиры, простые эфиры, силиловые простые эфиры, алкиловые простые эфиры, арилалкиловые простые эфиры и алкоксиалкиловые простые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силиловых простых эфиров включают триметилсилиловые, триэтилсилиловые, т-бутилдиметилсилиловые, т-бутилдифенилсилиловые, триизопропилсилиловые и другие триалкилсилиловые простые эфиры. Алкиловые простые эфиры включают метиловые, бензиловые, п-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, т-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые простые эфиры или производные. Алкоксиалкиловые простые эфиры включают ацетали, такие как метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые простые эфиры. Примеры арилалкиловых простых эфиров включают бензиловый, п-метоксибензиловый (МРМ), 3,4-диметоксибензиловый, о-

нитробензиловый, п-нитробензиловый, п-галогенбензиловый, 2,6-дихлорбензиловый, п-цианобензиловый и 2- и 4-пиколиловый эфиры.

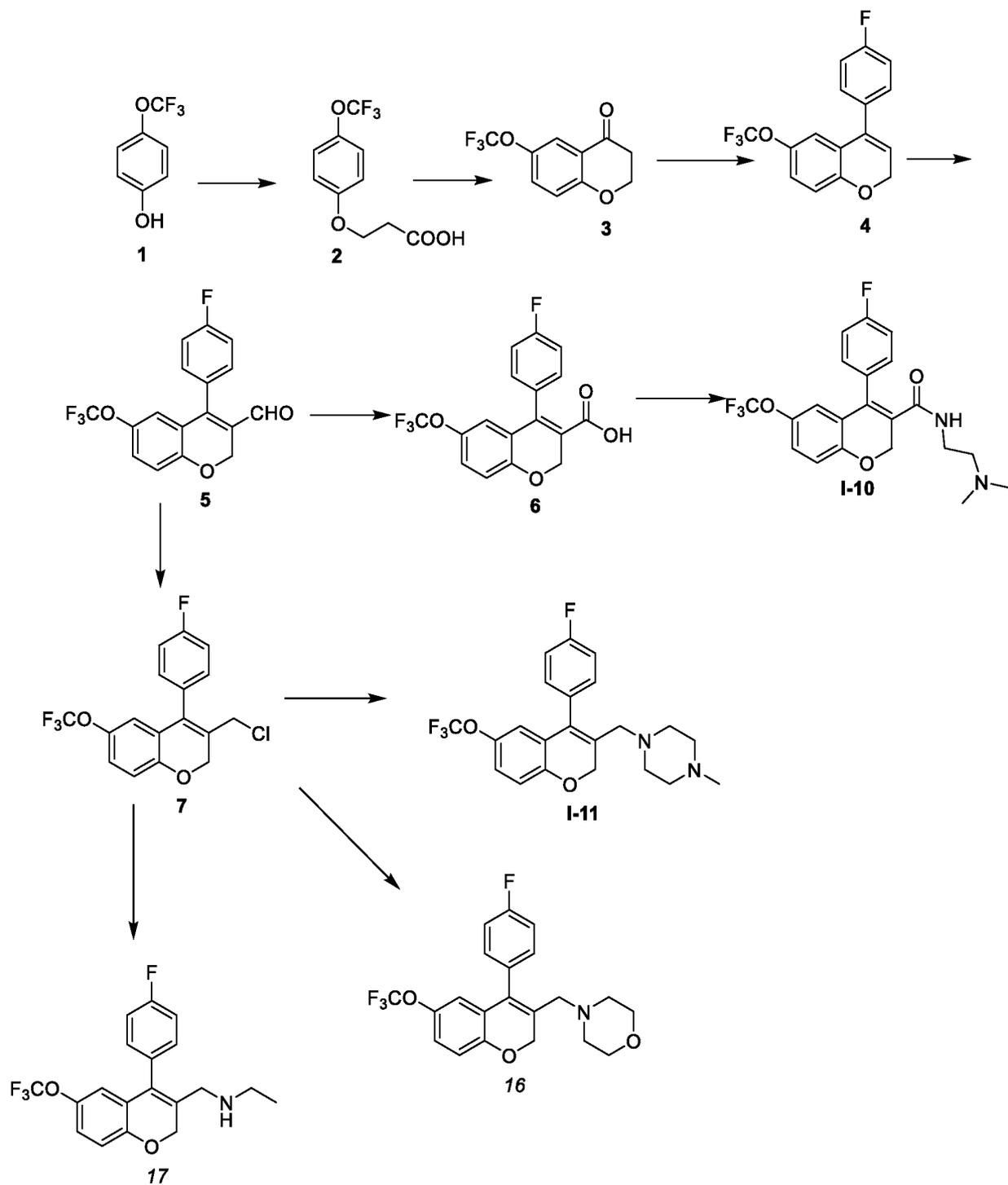
[0267] Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в источнике *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и тому подобное. Примеры таких групп включают т-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и тому подобное.

[0268] Все исходные вещества, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, применяемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники. (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

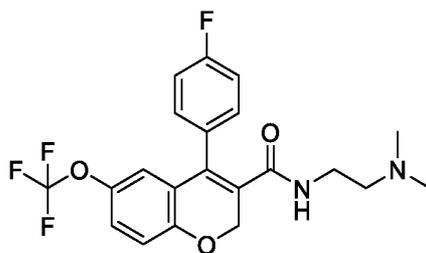
[0269] Специалисту в данной области техники будет очевидно, что различные функциональные группы, присутствующие в соединениях согласно настоящему изобретению, такие как алифатические группы, спирты, карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды, альдегиды, галогены и нитрилы, могут быть подвергнуты взаимным превращениям методами, хорошо известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, восстановление, окисление, получение сложных эфиров, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидратация, частичная гидратация и гидратация. (См., например, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001). Для таких взаимных превращений может потребоваться применение вышеуказанных методик, и некоторые способы синтеза соединений согласно настоящему изобретению описаны ниже.

Примеры

Схема синтеза 1:



Пример 1: N-(2-(диметиламино)этил)-4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-карбоксамид



I-10

Стадия 1: Синтез 3-(4-(трифторметокси)фенокси)пропановой кислоты:

[0270] Хлорпропановую кислоту (24,49 г, 224,7 ммоль) в 2 н. NaOH (100 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин при 100°C к хорошо перемешиваемой смеси 4-(трифторметокси)фенола (соединение **1**; 20 г, 112,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 2-3, используя 1 н. HCl. Полученный твердый осадок собирали путем фильтрации, в результате чего получали 4 г неочищенного соединения **2**, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез 6-(трифторметокси)хроман-4-она (соединение 3):

[0271] Трифторметансульфовую кислоту (2,14 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси соединения **2** (4 г, 16,06 ммоль) в ТФУ (4,56 г, 40,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H₂O (100 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 95:5), в результате чего получали соединение **3** (2,8 г).

Стадия 3: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромена:

[0272] n-BuLi (4,9 мл, 1,6 М в гексане, 8,0 ммоль) по каплям добавляли в течение 10 мин при -78°C к хорошо перемешиваемой смеси 4-фторбромбензола (1,0 г, 8,0 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Соединение **3** (4,5 г, 30,4 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли к реакционной смеси по каплям в течение 10 мин при -78°C. Температуру реакции постепенно повышали до -50°C и перемешивали до тех пор, пока исходное вещество не израсходовалось по данным ТСХ.

После 4 ч температуру реакции довели до -30°C . После завершения к реакционной смеси добавляли водный раствор NH_4Cl (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа. К этому неочищенному продукту добавляли 20% водный раствор H_2SO_4 (5 мл) и 1,4-диоксан (5 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч при 95°C , затем содержимое промывали NaOH (1%, 20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан), в результате чего получали соединение **4** (0,525 г).

Стадия 5: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-карбальдегида:

[0273] ДМФА (368 мг, 5,03 ммоль) по каплям добавляли к POCl_3 (770 мг, 5,03 ммоль) в круглодонной колбе и содержимое нагревали до 40°C в течение 45 мин. В ту же реакционную колбу по каплям добавляли раствор соединения **4** (520 мг, 1,677 ммоль) в ДМФА (1 мл) и содержимое нагревали до 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (pH ~ 8) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан), в результате чего получали соединение **5** (0,455 г).

Стадия 6: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-карбоновой кислоты:

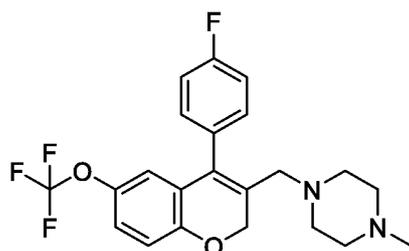
[0274] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (551 мг, 3,99 ммоль), NaClO_2 (359 мг, 3,99 ммоль) и 2-метил-2-бутен (932 мг, 13,3 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемому раствору соединения **5** (450 мг, 1,33 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (25 мл), а затем воду (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 20 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения содержимое упаривали и pH реакции довели до значения, равного 2–3, путем добавления 2 н. HCl . Получали осажденный твердый продукт

и его выделяли с помощью фильтрации и сушили, в результате чего получали соединение **6** (0,463 г).

Стадия 7: Синтез N-(2-(диметиламино)этил)-4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-карбоксиамида (I-10):

[0275] НОВt (175 мг, 1,29 ммоль) добавляли к смеси соединения **6** (460 мг, 1,29 ммоль), диамина (138 мг, 1,95 ммоль), EDC.HCl (374 мг, 1,95 ммоль) и DIPEA (838 мг, 6,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем облучали (микроволновое излучение) в течение 3 мин. После завершения содержимое вливали в холодную H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали **I-10** (31 мг).

Пример 2: 1-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)-4-метилпиперазин



I-11

Стадия 1: Синтез 3-(хлорметил)-4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромена:

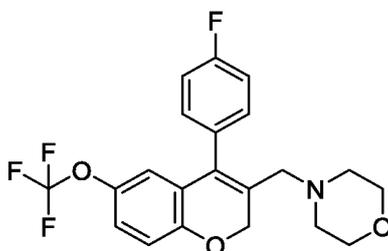
[0276] Борогидрид натрия (0,5 экв.) в толуоле (20 мл) по каплям добавляли при комнатной температуре к смеси соединения **5** (3 г, 1 экв.) в метаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,7 г желаемого продукта. Данное вещество непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа. Полученное неочищенное

соединение (2,7 г) растворяли в толуоле (30 мл). К этой смеси по каплям добавляли тионилхлорид (1,78 г, 1,4 экв.) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в ледяную воду (25 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,4 г неочищенного соединения **7**. Данное вещество непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа.

Стадия 2: Синтез 1-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)-4-метилпиперазина (I-11):

[0277] Смесь соединения **7** (0,2 г, 1 экв.), K₂CO₃ (0,2г, 3 экв.) и пирролидина (0,05 г, 1,2 экв.) в диизопропиловом эфире (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 22 мг **I-11**.

Пример 3: 4-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)морфолин



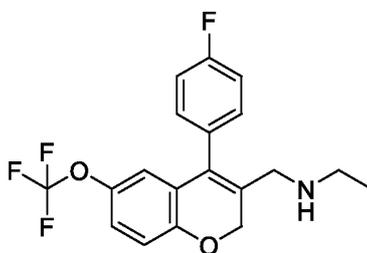
I-16

Синтез 4-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)морфолина (I-16):

[0278] Смесь соединения **7** (0,4 г, 1 экв.), K₂CO₃ (0,5 г., 3 экв.) и морфолина (0,13 г, 1,2 экв.) в диизопропиловом эфире (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл).

Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 20 мг **I-16**.

Пример 4: N-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)этанамин

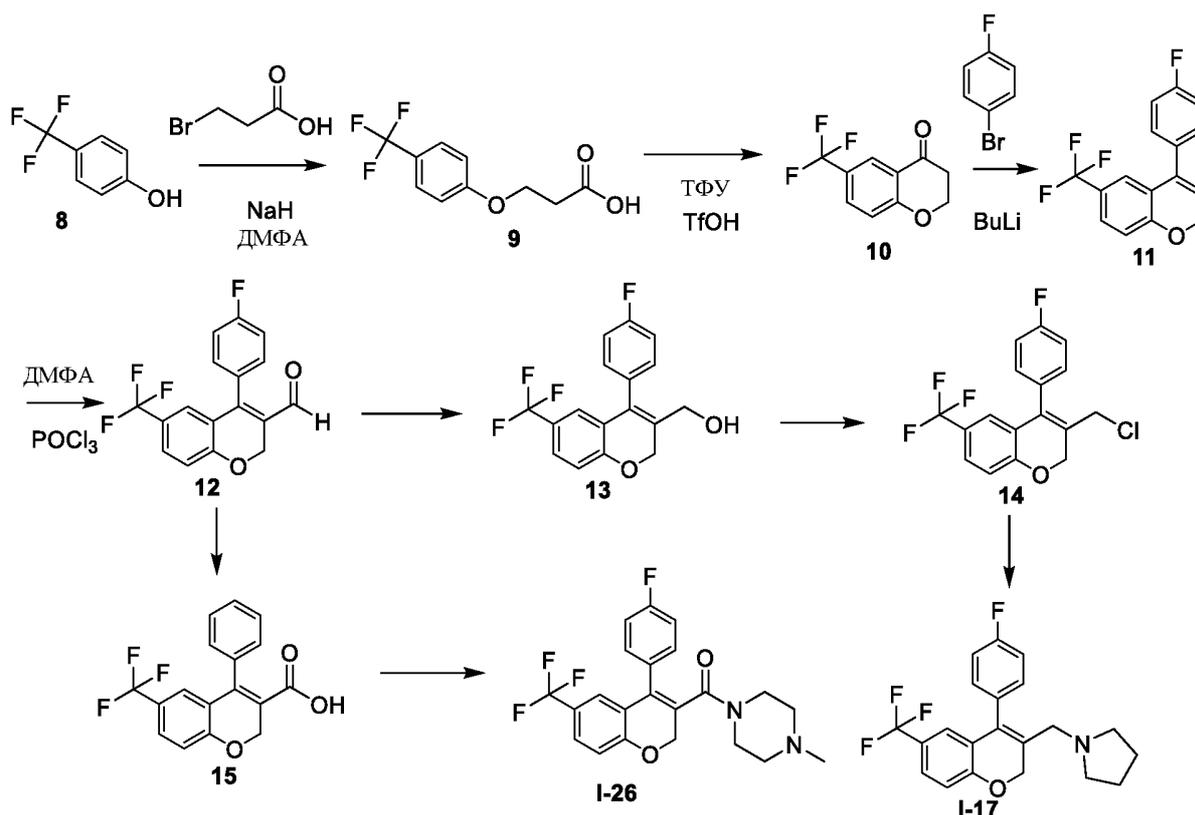


17

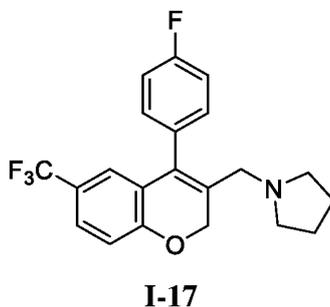
Синтез N-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромен-3-ил)метил)этанамин (17):

[0279] Смесь соединения **7** (0,4 г, 1 экв.), K_2CO_3 (0,5г, 3 экв.) и этиламин·HCl (0,12 г, 1,2 экв.) в диизопропиловом эфире (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 22 мг **17**.

Схема синтеза 2:



Пример 5: 1-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидин



Стадия 1: Синтез 3-(4-(трифторметил)фенокси)пропановой кислоты:

[0280] 3-Бром-пропионовую кислоту (7,0 г, 0,046 моль) по каплям добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси соединения **8** (5,0 г, 0,033 моль) в ДМФА (100 мл) при 0°C, затем давали возможность температуре медленно повышаться до комнатной. После завершения добавляли водный раствор NH₄Cl (200 мл) и реакционную смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (100 мл) и соевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над

безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,9 г неочищенного соединения **9**, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа.

Стадия 2: Синтез 6-(трифторметил)хроман-4-она:

[0281] Трифторметансульфоновую кислоту (1,64 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси соединения **9** (2,9 г, 0,012 ммоль) в ТФУ (2,38 мл, 0,03 моль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. После завершения содержимое вливали в холодную H_2O (100 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан: EtOAc ; 95:5), в результате чего получали соединение **10** (1,5 г).

Стадия 3: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромена:

[0282] $n\text{-BuLi}$ (16,0 мл, 1,6 М в гексане, 6,94 моль) по каплям добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси 3-фторбромбензола (1,2 г, 6,94 моль) в ТГФ (20 мл) при -78°C . Температуре реакции давали возможность медленно повышаться до -50°C и затем смесь перемешивали в течение 1 ч. Соединение **10** (1,5 г, 6,94 моль) растворяли в ТГФ (20 мл) и по каплям добавляли к реакционной смеси при -78°C в течение 10 мин, и реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли водный раствор NH_4Cl (200 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2 г неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа. К этому неочищенному продукту добавляли водный раствор H_2SO_4 (15 мл, 20%) и 1,4-диоксан (15 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч при 105°C . Содержимое затем промывали водным раствором NaOH (20 мл, 1%) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным

Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 98:2), в результате чего получали соединение **11** (1,8 г).

Стадия 4: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-карбальдегида:

[0283] ДМФА (1,18 мл, 15,3 моль) и POCl₃ (1,14 мл, 12,2 моль) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем к хорошо перемешиваемой реакционной смеси добавляли соединение **11** (1,8 г, 6,12 моль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 45°C в течение 7 ч. После завершения, реакционную смесь вливали в холодную H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2 г неочищенного **12**, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 98:2), в результате чего получали соединение **12** (0,6 г).

Стадия 5: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-ил)метанола:

[0284] Борогидрид натрия (52 мг, 1,39 моль) порциями добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **12** (0,3 г, 0,9 моль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 85:15), в результате чего получали соединение **13** (0,3 г).

Стадия 6: Синтез 3-(хлорметил)-4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромена:

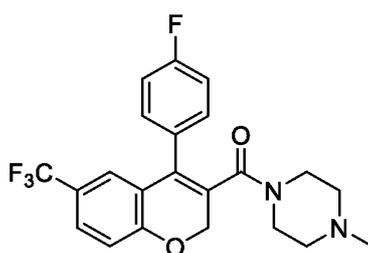
[0285] Соединение **13** (0,3 г) растворяли в толуоле (6 мл) и по каплям добавляли тионилхлорид (0,1 мл, 1,2 моль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и контролировали с помощью ТСХ. После завершения смесь вливали в ледяную воду (25 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (10 мл), отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при

пониженном давлении, в результате чего получали (0,3 г) неочищенного **14**, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа.

Стадия 7: Синтез 1-((4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидина (I-17):

[0286] Смесь соединения **14** (0,3 г, 0,87 моль), K₂CO₃ (0,36 г, 2,62 моль) и пирролидин (93 мг, 1,31 моль) перемешивали в диизопропиловом эфире (15 мл) при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 85:15), в результате чего получали **I-17** (28 мг).

Пример 6: (4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



I-26

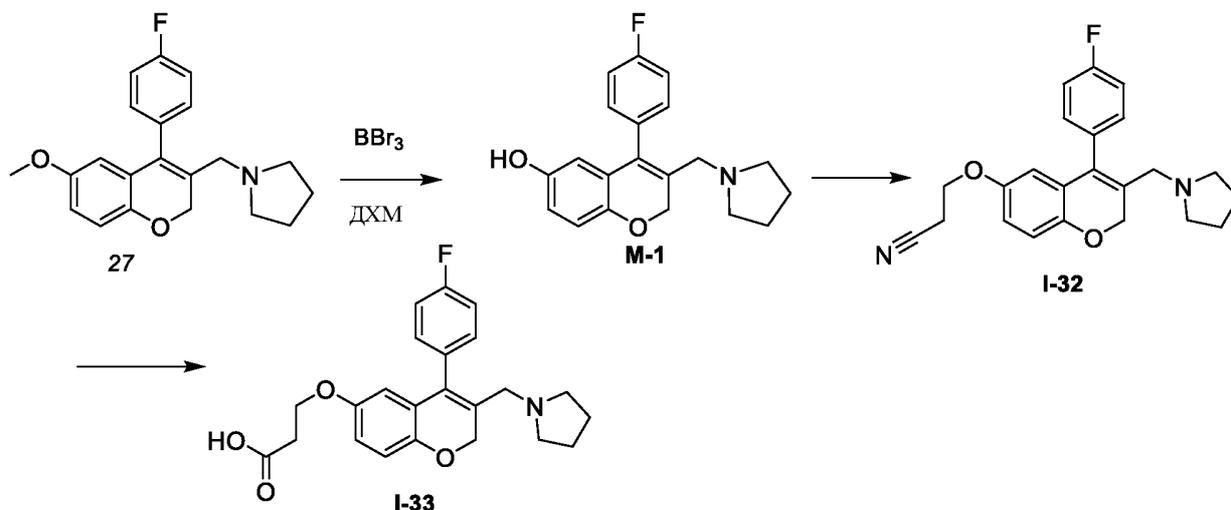
Стадия 1: Синтез 4-фенил-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-карбоновой кислоты:

[0287] Воду (0,9 мл) по каплям добавляли при комнатной температуре к хорошо перемешиваемой смеси соединения **12** (0,3 г, 0,96 моль) в t-BuOH (10 мл), 2-метил-2-бутене (1,08 г, 9,62 моль), хлорите натрия (0,26 г, 2,88 моль) и NaH₂PO₄·H₂O (0,34 г, 2,88 моль), затем перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения смесь упаривали и pH смеси доводили до значения, равного 2–3, путем добавления 2 н. HCl. Полученный твердый продукт выпадал в осадок, и его выделяли с помощью фильтрации и сушили, в результате чего получали соединение **15** (0,2 г).

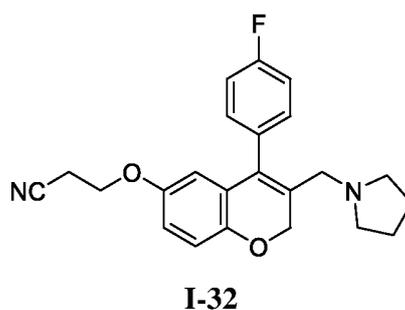
Стадия 2: Синтез (4-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-2H-хромен-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (I-26):

[0288] Смесь соединения **15** (0,2 г, 0,59 моль), EDC (0,17 г, 0,88 моль), *N*-метилпиперазина (89 мг, 0,88 моль), НОВт (90мг, 0,59 моль) и DIPEA (0,3 мл, 1,77 моль) перемешивали в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения смесь вливали в ледяную воду и перемешивали в течение 30 мин. Полученный твердый остаток фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH; 96:4), в результате чего получали **I-26** (22 мг).

Схема синтеза 3:



Пример 7: 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропаннитрил



Стадия 1: Синтез 4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ола:

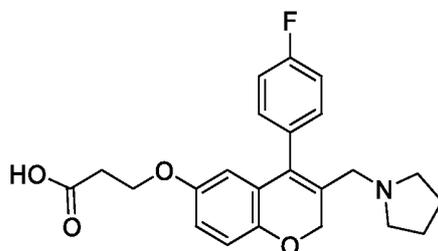
[0289] BBr_3 (11,4 г, 1,3 экв.) по каплям добавляли при $0^\circ C$ к раствору 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидина **27** (10 г, 1 экв.) в сухом ДХМ (150 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию

контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в ледяную воду и подвергали экстракции с помощью ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×70 мл) и солевым раствором (20 мл), и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (40% этилацетат в гексане), в результате чего получали 4,7 г **M-1**.

Стадия 2: Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропаннитрила (I-32):

[0290] K₂CO₃ (380 мг, 2,7 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **M-1** (0,3 г, 0,92 ммоль) в акрилонитриле (1,5 мл) и ДМФА (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения смесь вливали в холодную H₂O (200 мл) и подвергали экстракции толуолом (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (200 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 150 мг неочищенного **I-32**, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Пример 8: 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропановая кислота

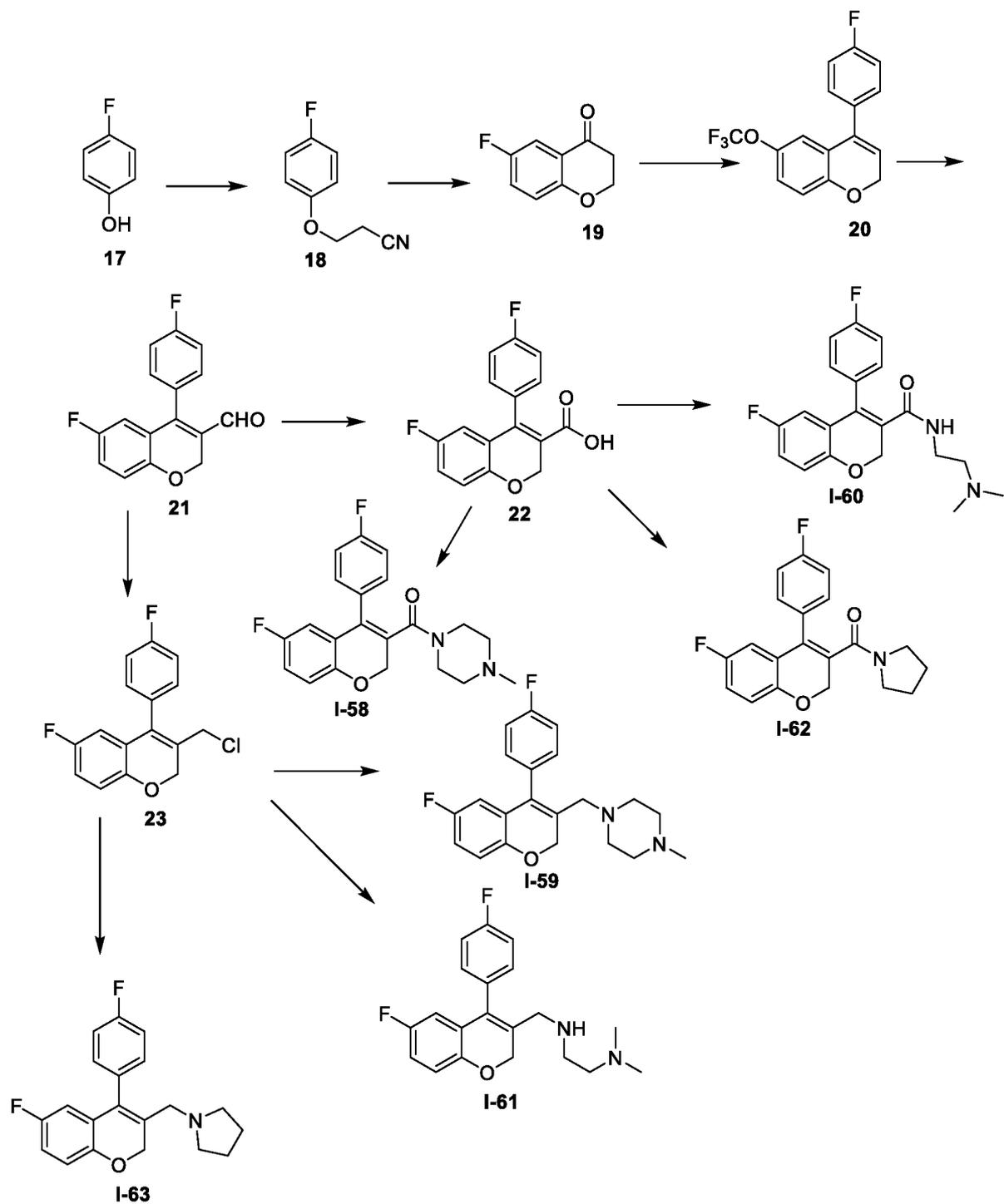


I-33

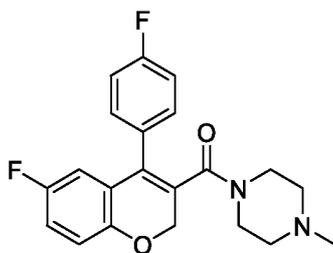
Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропановая кислота (I-33):

[0291] Смесь соединения **I-32** (150 мг) в конц. HCl (0,75 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч при 100°C. После завершения смесь вливали в холодную H₂O (200 мл) и полученный твердый осадок собирали путем фильтрации. Очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **I-33** (100 мг).

Схема синтеза 4:



Пример 9: 6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



I-58

Стадия 1: Синтез 3-(4-фторфенокси)пропаннитрила:

[0292] K_2CO_3 (44,4 г, 322 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси 4-фторфенола (соединение **17**; 12 г, 107,1 ммоль) в акрилонитриле (120 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции толуолом (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (200 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 7,2 г неочищенного соединения **18**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез 6-фторхроман-4-она:

[0293] Трифторметансульфоновую кислоту (5,78 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси соединения **18** (7,2 г, 43,6 ммоль) в ТФУ (19,89 г, 174,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. После завершения смесь вливали в холодную H_2O (100 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 95:5), в результате чего получали соединение **19** (4,6 г).

Стадия 3: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-(трифторметокси)-2H-хромена:

[0294] $n-BuLi$ (26 мл, 1,6 М в гексане, 42,0 ммоль) добавляли в течение 10 мин к хорошо перемешиваемой смеси 4-фторбромбензола (7,3 г, 42,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Соединение **19** (4,6 г, 27,8 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и по каплям добавляли в течение 10 мин к реакционной смеси при -78°C, затем температуру реакции постепенно повышали до -50°C. Реакцию

контролировали с помощью ТСХ; после того, как исходное вещество было израсходовано (4 ч), температуру реакции повышали до -30°C и после завершения добавляли водный раствор NH_4Cl (50 мл) и реакционную смесь затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа. К этому неочищенному продукту добавляли водный раствор H_2SO_4 (20 мл, 20%) и 1,4-диоксана (50 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч при 95°C . Смесь затем промывали водным раствором NaOH (20 мл, 1%) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан), в результате чего получали соединение **20** (3,9 г).

Стадия 4: Синтез 6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-карбальдегида:

[0295] ДМФА (2,92 г, 40,0 ммоль) по каплям добавляли к POCl_3 (4,90 г, 31,92 ммоль) в круглодонной колбе, затем смесь нагревали до 40°C в течение 45 мин. По каплям добавляли раствор соединения **20** (3,9 г, 15,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) в той же самой реакционной колбе и смесь нагревали до 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (pH \sim 8) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан), в результате чего получали соединение **21** (1,5 г).

Стадия 5: Синтез 6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-карбоновой кислоты:

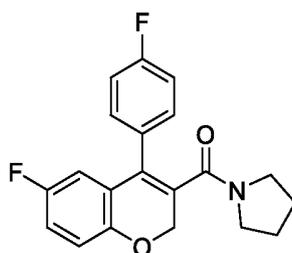
[0296] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **21** (2,6 г, 9,5 ммоль) в *t*-BuOH (52 мл) добавляли $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,97 г, 28,7 ммоль), NaClO_2 (2,6 г, 28,7 ммоль) и 2-метил-2-бутен (6,72 г, 96,0 ммоль), а затем воду (2,6 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали в течение 20 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения смесь упаривали и pH доводили до значения, равного 2–3, путем добавления 2

н. HCl. Полученный осажденный твердый продукт выделяли с помощью фильтрации и сушили, в результате чего получали соединение **22** (1,463 г).

Стадия 6: Синтез (6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (I-58):

[0297] НОВt (159 мг, 1,04 ммоль) добавляли к смеси соединения **22** (300 мг, 1,04 ммоль), *N*-метилпиперазина (156 мг, 1,56 ммоль), EDC·HCl (299 мг, 1,56 ммоль) и DIPEA (400 мг, 3,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем облучали (микроволновое излучение) в течение 3 мин. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (10 мл) и отделяли, и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 25 мг **I-58**.

Пример 10: 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидин

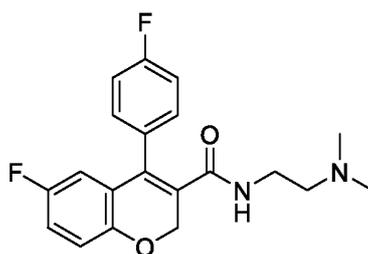


I-62

Синтез 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидина (I-62):

[0298] НОВt (159 мг, 1,04 ммоль) добавляли к раствору смеси соединения **22** (300 мг, 1,04 ммоль), пирролидина (110 мг, 1,56 ммоль), EDC·HCl (299 мг, 1,56 ммоль) и DIPEA (400 мг, 3,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем облучали (микроволновое излучение) в течение 3 мин. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (10 мл) и отделяли, и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 28 мг **I-62**.

Пример 11: N¹-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин

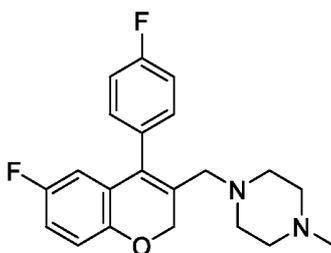


I-60

Синтез N¹-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамина (I-60):

[0299] НОВt (159 мг, 1,04 ммоль) добавляли к раствору смеси соединения **22** (300 мг, 1,04 ммоль), диамина (140 мг, 1,56 ммоль), EDC·HCl (299 мг, 1,56 ммоль) и DIPEA (400 мг, 3,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем облучали (микроволновое излучение) в течение 3 мин. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (10 мл) и отделяли, и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 22 мг **I-60**.

Пример 12: 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-4-метилпиперазин



I-59

Стадия 1: Синтез 3-(хлорметил)-6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромена:

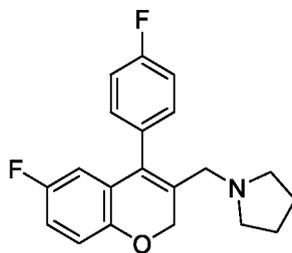
[0300] К хорошо перемешиваемой смеси соединения **22** (1,5 г, 1 экв.) и борогидрида натрия (0,2 г, 1 экв.) в толуоле (20 мл) по каплям добавляли метанол (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали

в холодную воду (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 0,6 г желаемого продукта. Данное вещество непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа. Полученное неочищенное соединение (0,6 г) растворяли в толуоле (6 мл) и по каплям добавляли тионилхлорид (0,344 г, 1,4 экв.) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в ледяную воду (25 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 1,5 г неочищенного соединения **23**. Данное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо очистки или анализа.

Стадия 2: Синтез 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-4-метилпиперазина (I-59):

[0301] Смесь соединения **23** (0,3 г, 1 экв.), K₂CO₃ (0,43 г, 3 экв.), N-метилпиперазина (0,134 г, 1,3 экв.) в диизопропиловом эфире (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, в результате чего получали 25 мг **I-59**.

Пример 13: 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидин

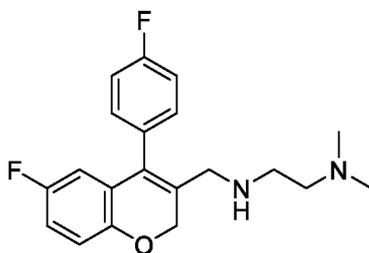


I-63

Синтез 1-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидина (I-63):

[0302] Смесь соединения **23** (0,3 г, 1 экв.), K_2CO_3 (0,43 г, 3 экв.), пирролидина (0,09 г, 1,2 экв.) в диизопропиловом эфире (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 28 мг **I-63**.

Пример 14: N¹-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин

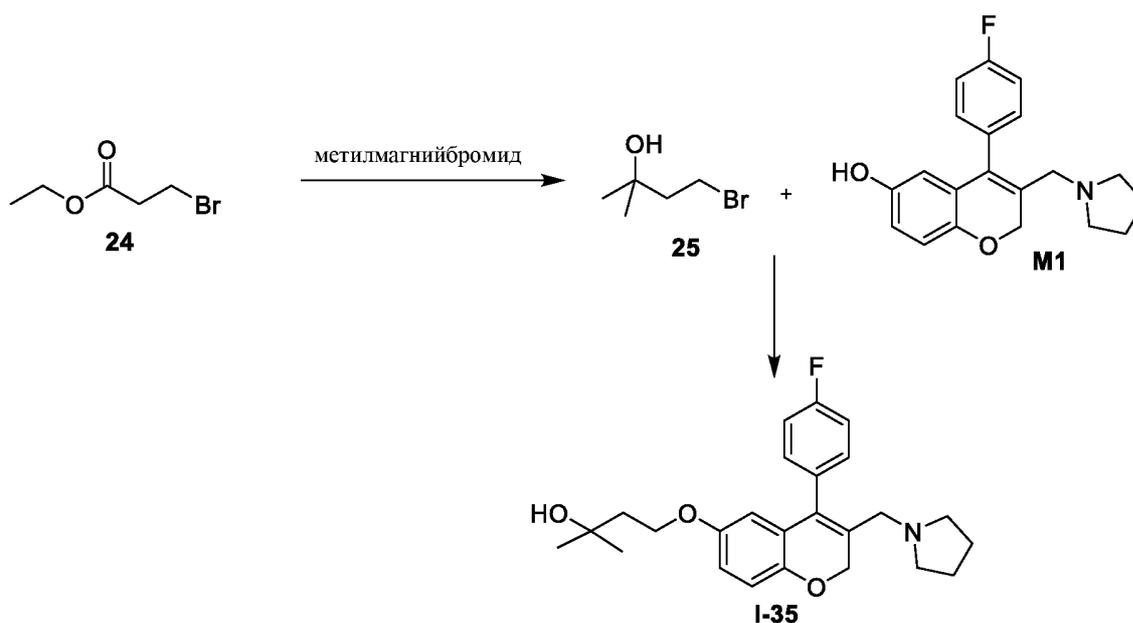


I-61

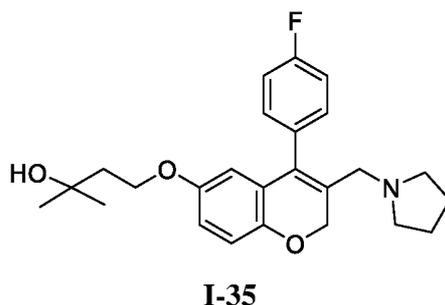
Синтез N¹-((6-фтор-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамина (I-61):

[0303] К смеси соединения **23** (0,25 г, 1 экв.) и этиламин·HCl (0,08 г, 1,2 экв.) в сухом MeOH (5 мл) добавляли борогидрид натрия (0,017 г, 0,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в холодную воду (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, в результате чего получали 15 мг **I-61**.

Схема синтеза 5:



Пример 15: 4-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)-2-метилбутан-2-ол



Стадия 1: Синтез 4-бром-2-метилбутан-2-ола:

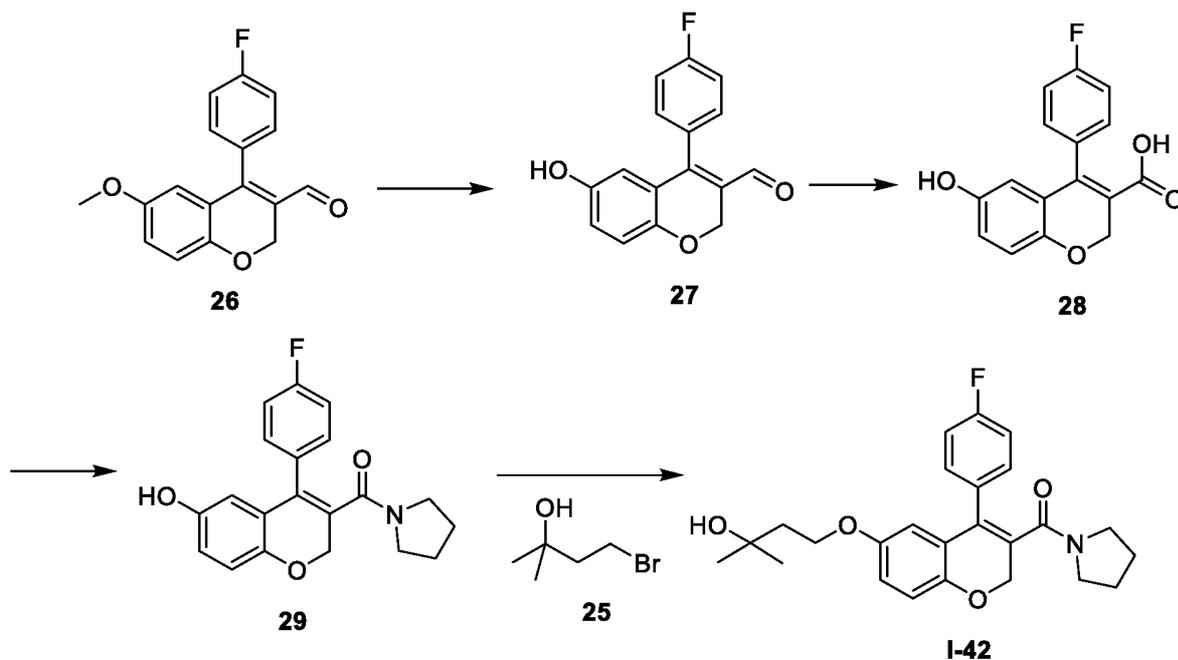
[0304] К хорошо перемешиваемой смеси этил-3-бромпропаноата (соединение **24**; 2,0 г, 11,04 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл) по каплям добавляли метилмагнийбромид (11,04 мл, 33,14 ммоль) в течение 10 мин при -20°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь вливали в водный раствор NH_4Cl (25 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл) и соевым раствором (100 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Упаривали при пониженном давлении, в

результате чего получали 2,1 г неочищенного соединения **25**, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

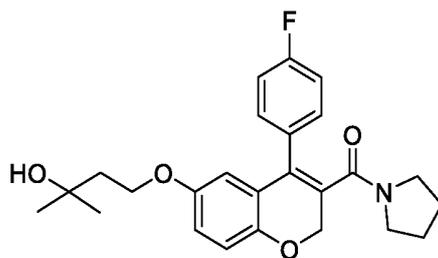
Стадия 2: Синтез 4-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)-2-метилбутан-2-ола (I-35):

[0305] Соединение **25** (0,24 г, 1,4 ммоль) и K_2CO_3 (44,4 г, 322 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **M1** (0,1 г, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл) и соевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, в результате чего получали **I-35** (20 мг).

Схема синтеза 6:



Пример 16: (4-(4-фторфенил)-6-(3-гидрокси-3-метилбутокс)-2H-хромен-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон



I-42

Стадия 1: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-гидрокси-2*H*-хромен-3-карбальдегида:

[0306] VBr_3 (2,17 г, 1,3 экв.) по каплям добавляли к хорошо перемешиваемому раствору 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-карбальдегида (соединение **26**; 5 г, 1 экв.) в сухом ДХМ (50 мл) при 0° С. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакцию смесь вливали в ледяную воду и подвергали экстракции с помощью ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×70 мл) и солевым раствором (20 мл), и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (40% этилацетат в гексане), в результате чего получали 1,6 г соединения **27**.

Стадия 2: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-гидрокси-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты:

[0307] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,44 г, 17,7 ммоль), NaClO_2 (1,6 г, 17,7 ммоль) и 2-метил-2-бутен (6,25 мл, 59,0 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемому раствору соединения **27** (1,6 г, 5,9 ммоль) в *t*-BuOH (15 мл) при комнатной температуре, затем добавляли воду (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь упаривали и pH доводили до значения, равного 2–3, путем добавления 2 н. HCl. Полученный осажденный твердый продукт выделяли с помощью фильтрации и сушили, в результате чего получали соединение **28** (670 мг).

Стадия 3: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-гидрокси-2*H*-хромен-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанола:

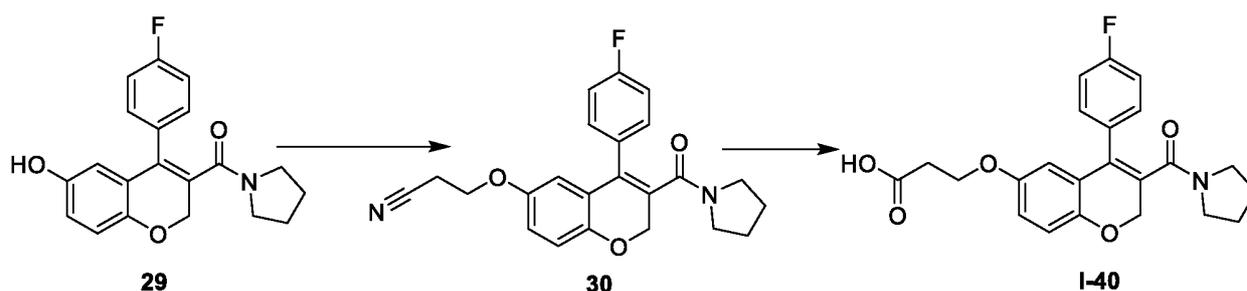
[0308] HOBT (358 мг, 2,34 ммоль) добавляли к раствору смеси соединения **28** (670 мг, 2,34 ммоль), пирролидина (240 мг, 3,56 ммоль), EDC·HCl (673 мг, 3,56 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 7,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем облучали (микроволновое излучение) в течение 3 мин. После завершения смесь вливали в

холодную H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (10 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали, в результате чего получали соединение **29** (200 мг).

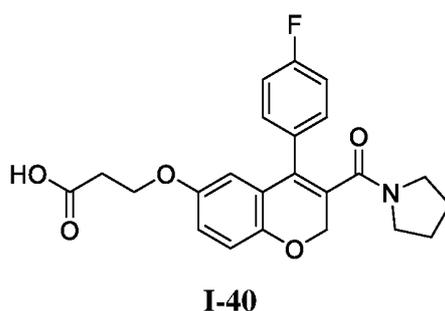
Стадия 4: Синтез (4-(4-фторфенил)-6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)-2H-хромен-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон (I-42):

[0309] Соединение **25** (0,39 г, 2,3 ммоль) и K₂CO₃ (0,1 г, 0,76 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **29** (0,2 г, 0,58 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения смесь вливали в холодную H₂O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **I-42** (25 мг).

Схема синтеза 7:



Пример 17: 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-карбонил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропановая кислота



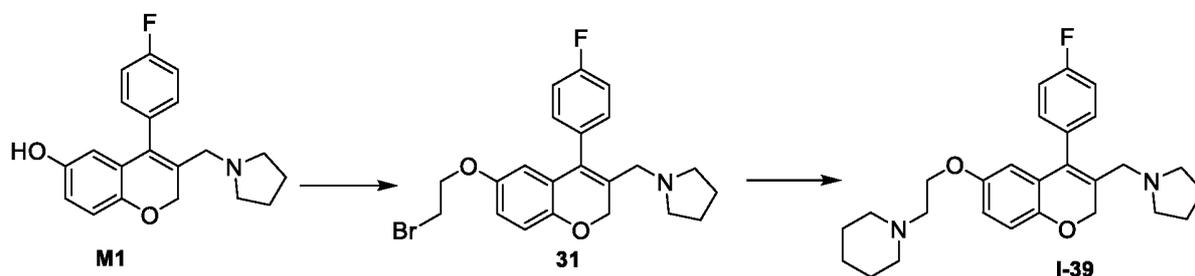
Стадия 1: Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-карбонил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропаннитрила:

[0310] K_2CO_3 (0,24 г, 2,94 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси (4-(4-фторфенил)-6-гидрокси-2*H*-хромен-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (соединение **29**; 0,2 г, 0,58 ммоль) в акрилонитриле (5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 50:50), в результате чего получали соединение **30** (0,1 г).

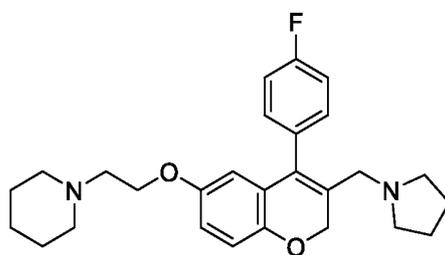
Стадия 2: Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-карбонил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)пропановой кислоты (I-40**):**

[0311] Смесь соединения **29** (0,1 г) в концентрированном растворе HCl (0,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч при 100°C. После завершения смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и полученный твердый осадок собирали путем фильтрации. Дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **I-40** (25 мг).

Схема синтеза 8:



Пример 18: 1-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)этил)пиперидин



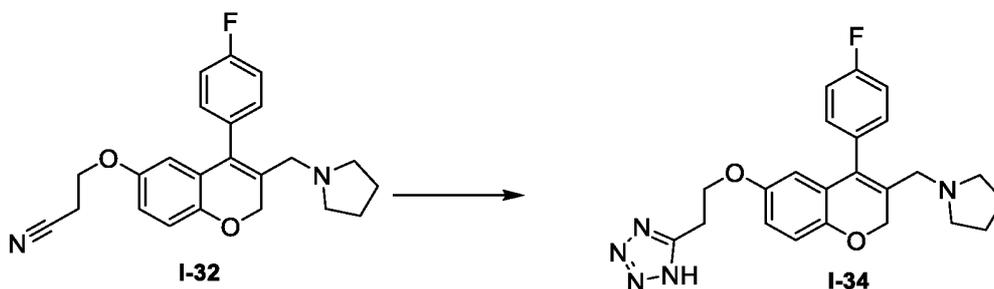
Стадия 1: Синтез 1-((6-(2-бромэтокси)-4-(4-фторфенил)-2H-хромен-3-ил)метил)пирролидина:

[0312] Na_2CO_3 (4,78 г, 45,2 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **M1** (2,45 г, 9,04 ммоль) и дибромэтана (0,93 мл, 10,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 65°C. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл) и соевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:EtOAc; 40:60), в результате чего получали соединение **31** (0,5 г).

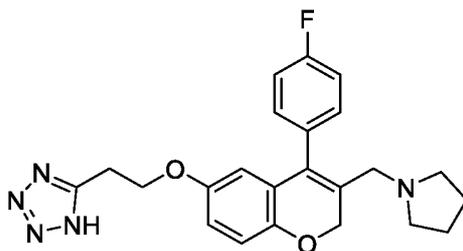
Стадия 2: Синтез 1-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)этил)пиперидина (I-39):

[0313] K_2CO_3 (0,75 г, 0,55 ммоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси соединения **31** (0,16 г, 0,42 ммоль) и пиперидина (0,16 мл, 1,69 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч при 85°C. После завершения реакцию смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл) и соевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение **I-39** (18 мг).

Схема синтеза 9:



Пример 19: 5-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)этил)-1H-тетразол

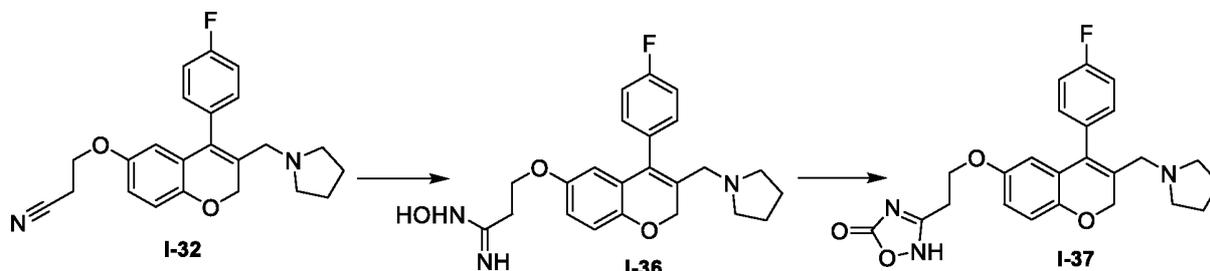


I-34

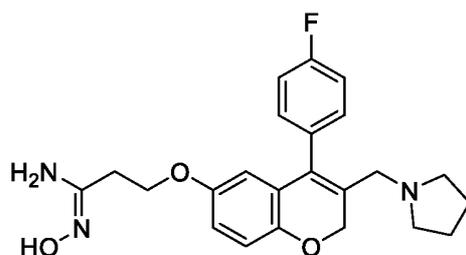
Синтез 5-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)этил)-1H-тетразола (I-34):

[0314] Каталитическое количество CuI добавляли к хорошо перемешиваемой смеси **I-32** (0,1 г, 0,26 ммоль) и NaN_3 (0,13 г, 0,52 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при 120°C . После завершения реакцию смесь вливали в холодную H_2O (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), отделяли и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали соединение **I-34** (15 мг).

Схема синтеза 10:



Пример 20: 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)-N-гидроксипропанамид

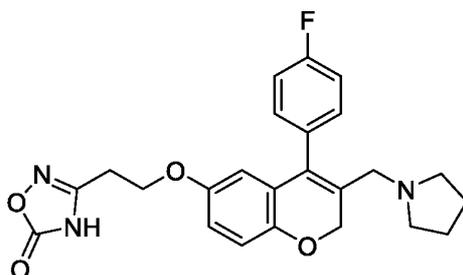


I-36

Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)-*N*-гидроксипропанамидида (I-36):

[0315] Раствор **I-32** (300 мг, 0,79 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (110 мг, 1,58 ммоль) и карбоната натрия (84 мг, 0,79 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до полного удаления этанола. Указанный продукт собирали путем фильтрации и сушили на воздухе, в результате чего получали **I-36** (100 мг).

Пример 21: 3-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)этил)-1,2,4-оксадиазол-5(2*H*)-он



I-37

Синтез 3-(2-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)этил)-1,2,4-оксадиазол-5(2*H*)-она (I-37):

[0316] Раствор **I-36** (100 мг, 0,24 ммоль) и карбонилдиимидазола (47 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение **I-37** (20 мг).

Пример 22: Исследование стабильности в микросомах

[0317] Исследования стабильности в микросомах проводили с использованием линий клеток мышей, крыс и людей в соответствии с методиками, хорошо известными в данной области техники. Результаты исследования стабильности в микросомах представлены **таблице 2** для выбранных соединений согласно настоящему изобретению. Номера соединений соответствуют номерам соединений **таблице 1**. Соединения, соответствующие обозначению «А», имеют период полувыведения более тридцати (> 30) минут; соединения, соответствующие обозначению «В», имеют период полувыведения от десяти (10) до тридцати (30) минут; и соединения, соответствующие обозначению «С», имеют период полувыведения менее десяти (< 10) минут. «Н/О» означает, что значение не определено.

Таблица 2: Стабильность в микросомах

№ соединения	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у мышей	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у крыс	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у человека
I-1	С	С	С
I-2	С	С	В
I-3	С	С	В
I-4	В	В	А
I-5	В	В	В
I-6	А	С	А
I-7	С	С	В
I-8	С	С	А
I-9	В	С	В
I-10	А	А	А
I-11	А	А	А
I-12	А	А	В
I-13	С	С	В
I-14	С	С	В
I-15	С	С	В
I-16	В	С	А
I-17	А	В	А
I-18	Н/О	Н/О	Н/О
I-19	С	С	В
I-20	С	С	В
I-21	С	С	В
I-22	С	С	В
I-23	С	В	В
I-24	С	С	С
I-25	С	С	В
I-26	С	С	В
I-27	С	С	С
I-28	С	С	С
I-29	С	В	С
I-30	С	В	А
I-31	С	С	В

№ соединения	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у мышей	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у крыс	Стабильность в микросомах (T _{1/2} min) у человека
I-32	В	С	В
I-33	А	А	А
I-34	А	А	А
I-35	В	С	А
I-36	В	В	А
I-37	А	В	А
I-38	Н/О	Н/О	Н/О
I-39	А	А	А
I-40	А	А	А
I-41	А	А	С
I-42	С	В	С
I-43	С	А	С
I-44	С	С	С
I-45	Н/О	Н/О	Н/О
I-46	Н/О	Н/О	Н/О
I-47	Н/О	Н/О	Н/О
I-48	Н/О	Н/О	Н/О
I-49	Н/О	Н/О	Н/О
I-50	Н/О	Н/О	Н/О
I-51	Н/О	Н/О	Н/О
I-52	Н/О	Н/О	Н/О
I-53	Н/О	Н/О	Н/О
I-54	Н/О	Н/О	Н/О
I-55	Н/О	Н/О	Н/О
I-56	Н/О	Н/О	Н/О
I-57	Н/О	Н/О	Н/О
I-58	С	С	А
I-59	В	С	А
I-60	Н/О	Н/О	Н/О
I-61	С	С	В
I-62	Н/О	Н/О	Н/О
I-63	В	С	А

Пример 23: Конкурентное связывание

[0318] Ингибирование взаимодействия домена SH3 Nck с богатой пролином последовательностью субъединицы CD3ε TCR определяли по оптическому считыванию с помощью биосенсора на основании метода интерферометрического оптического определения (IODM) с применением утвержденных способов (WO 2010/026269; WO 2014/020159; Laguna, M. *et al.*, *Sensors*, 2015, 15(8):19819-29; и Holgado, M. *et al.*, *Sensors*, 2014, 14(2): 3675-89).

[0319] Вкратце, в качестве фотонного преобразователя использовали биофотонную ячейку (VICELL) на основе интерферометров Fabry-Perot. VICELL была изготовлена с

применением SU8 в циклопентаноне в соответствии с известными способами (например, Laguna, M.F. *et al.*, *Sensors*, 2014, 14(4): 6695-6700). Затем отвержденную пленку обрабатывали 95% серной кислотой в течение 10 секунд. Далее на сенсорной поверхности иммобилизовали стрептавидин в фосфатно-солевом буфере (ФСБ; pH 7,4) в течение 20 мин при 37°C, затем поверхность блокировали 5% обезжиренным молоком в ФСБ (pH 7,4). Биотинилированный пептид CD3ε (SEQ ID NO: 001) в ФСБ (pH 7,4) инкубировали с покрытой стрептавидином пленкой для придания биофункциональности сенсорной поверхности (20 мин при 37°C).

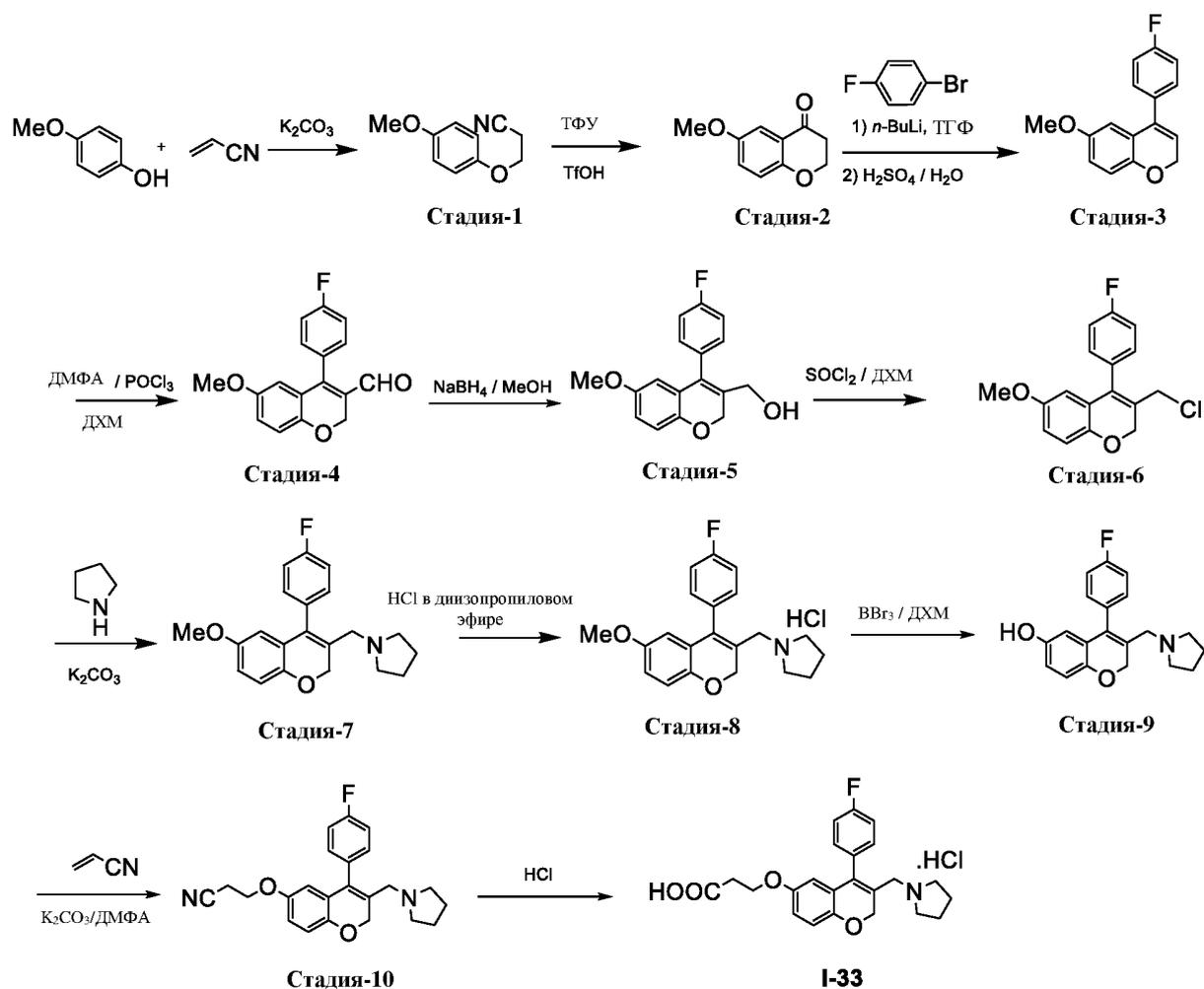
[0320] Анализы конкурентного связывания проводили для определения реакции аффинности ингибиторов. Скрининг проводили при соотношении 1:1 между доменом SH3 Nck и ингибиторами. Оптическое считывание данных с биосенсора проводили с помощью Фурье-спектрометра видимого и инфракрасного диапазона (FT-VIS-IR). Результаты конкурентного связывания для выбранных соединений согласно настоящему изобретению представлены в **таблице 3**. Номера соединений соответствуют номерам соединений в **таблице 1**. Соединения, соответствующие обозначению «А», обеспечивают повышение относительной оптической мощности ($\Delta IROP$), меньшее или равное тридцати процентам ($\leq 30\%$); соединения, соответствующие обозначению «В», обеспечивают $\Delta IROP$ от тридцати до пятидесяти процентов ($> 30\%$ и $\leq 50\%$); соединения, соответствующие обозначению «С», обеспечивают $\Delta IROP$ от пятидесяти до семидесяти процентов ($> 50\%$ и $\leq 70\%$); и соединения, соответствующие обозначению «D», обеспечивают $\Delta IROP$ более семидесяти процентов ($> 70\%$).

Таблица 3: Конкурентное связывание

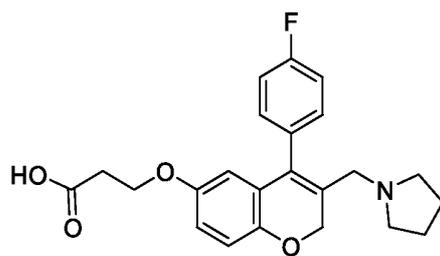
№ соединения	$\Delta IROP$
I-1	C
I-2	C
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	C
I-8	B
I-9	D
I-10	A
I-12	C
I-13	A
I-14	C

№ соединения	ΔIROP
I-15	C
I-16	B
I-17	C
I-19	C
I-20	B
I-21	C
I-22	B
I-23	A
I-24	C
I-25	B
I-26	C
I-28	D
I-29	B
I-30	C
I-31	C
I-32	B
I-33	A
I-40	D
I-44	D

Схема синтеза 11:



Пример 24: 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2H-хромен-6-ил)окси)пропановая кислота



I-33

Стадия 1: Синтез 3-(4-метоксифенокси)пропаннитрила:

[0321] 4-Метоксифенол (125 г, 1,0 моль) и акрилонитрил (198 мл, 3,0 моль) помещали в реактор и добавляли K_2CO_3 (417 г, 3,0 моль), а затем добавляли т-бутанол (90 мл) при 25 °С. Массу нагревали до 80-85 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до

комнатной температуры и фильтровали для удаления неорганических веществ. Прозрачный фильтрат гасили ледяной водой (300 мл) и водный слой подвергали экстракции с помощью ДХМ (300 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-(4-метоксифенокси)пропаннитрил (160 г, 90%).

Стадия 2: Синтез 6-метоксихроман-4-она:

[0322] 3-(4-Метоксифенокси)пропаннитрил (160 г, 0,90 моль) и ТФУ (277 мл, 3,6 моль) добавляли в реакционный резервуар и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли трифторметансульфовую кислоту (120 мл, 1,35 моль) через дополнительную воронку в течение 20-30 мин. После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 22-24 ч. Реакционную смесь затем гасили водой (480 мл). Полученную смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали смолистую массу коричневого цвета 6-метокси-4-хроманон. Диизопропиловый эфир (800 мл) добавляли к смолистой массе 6-метокси-4-хроманона и перемешивали в течение 5-10 мин. Смесь охлаждали до 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем фильтровали с помощью воронки, отделяя твердое вещество бледно-желтого цвета. Соединение сушили под вакуумом при 25-30 °С, в результате чего получали 6-метоксихроман-4-он (120 г, 75%).

Стадия 3: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2H-хромена:

[0323] В реакционный сосуд загружали 1-бром-4-фторбензол (153 мл) и ТГФ (1,125 л) и охлаждали до -78°C - -70°C. Bu-Li в гексане (1,6M; 1,0 л) по каплям добавляли к реакционной смеси при -78°C до -70°C через дополнительную воронку в течение 15-20 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли 6-метоксихроман-4-он (225 г, 1,26 моль), растворенный в ТГФ (1,125 л), при -78°C to -70°C через дополнительную воронку в течение 15-20 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10% раствор NH_4Cl при -78°C - -70°C и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь подвергали экстракции этилацетатом (1,125 л) и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Отгоняли растворитель, в результате чего получали смолистую массу 4-(4-фторфенил)-6-метокси хроман-4-ола. Неочищенный спирт

растворяли в 1,4-диоксане и добавляли 20% раствор H_2SO_4 (1,125 л). Смесь нагревали с обратным холодильником и выдерживали в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали экстракции этилацетатом (1,125 л). Органическую фазу высушивали over безводном Na_2SO_4 и растворитель полностью отгоняли, в результате чего получали смолистую массу коричневого цвета неочищенного 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромена. К неочищенной массе 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромена добавляли метанол (500 мл) и охлаждали до 0 °С. Осажденные твердые вещества фильтровали, в результате чего получали чистый 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен (160 г, 49%).

Стадия 4: Синтез 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-карбальдегида:

[0324] В реактор добавляли ДМФА (75 мл) и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли $POCl_3$ (73 мл) при поддержании температуры между 0-5 °С и перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли 4-(4-Фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен (100 г, 0,39 моль) в ДХМ (250 мл) при 0-10 °С. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и затем нагревали до 45 °С в течение 7 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 20-25 °С и затем вливали в ледяную воду, подвергали экстракции этилацетатом (400 мл x 2), затем органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель полностью отгоняли, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета как неочищенный продукт. Указанный продукт перекристаллизовывали в диизопропиловом эфире, в результате чего получали чистый 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-карбальдегид (77 г, 69%).

Стадия 5: Синтез (4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метанола:

[0325] Метанол (50 мл) добавляли к раствору 4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-карбальдегида (100 г, 0,35 моль) в толуоле (400 мл) при 25-30 °С. Реакционную смесь охлаждали до 5-10 °С и в реакцию массу небольшими порциями добавляли борогидрид натрия при 5-10 °С в течение 10 мин. После завершения добавления реакцию смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени к смеси добавляли 200 мл воды и органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединения (4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метанол (90 г, 90%).

Стадия 6: Синтез 3-(хлорметил)-4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромена:

[0326] Тионилхлорид (33 мл) добавляли к смеси (4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метанола (90 г, 0,31 ммоль) в толуоле (200 мл) при 5-10°C и затем перемешивали при 5-10 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (2500 мл) и перемешивали в течение 15 мин, и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-(хлорметил)-4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен в виде смолистой массы светло-коричневого цвета (83 г, 88%).

Стадия 7: Синтез 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидина:

[0327] Пирролидин (33 мл) добавляли к раствору 3-(хлорметил)-4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромена (100 г, 0,33 ммоль) в диизопропиловом эфире (400 мл) и смесь охлаждали до 5-10 °С. Добавляли безводный карбонат калия (138 г, 1,0 моль) при 5-10°C и реакцию смесь затем нагревали до 55-60°C в течение 1 ч. По истечении этого времени реакцию смесь охлаждали до 25-30°C и фильтровали. Прозрачный фильтрат промывали водой (250 мл) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали смолистую массу светло-коричневого цвета 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидин (100 г, 89%).

Стадия 8: Синтез 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидина гидрохлорида:

[0328] HCl в диизопропиловом эфире (250 мл) по каплям добавляли к раствору 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидина (100 г, 0,29 моль) в диизопропиловом эфире (400 мл) между 5-10°C в течение 1 ч, затем перемешивали в течение 30 мин при 5-10°C. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом при 40-45°C, в результате чего получали 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидин гидрохлорид (100 г, 91%).

Стадия 9: Синтез 4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ола:

[0329] Чистый VBr₃ (100 г, 38 мл, 0,4 моль) добавляли к раствору 1-((4-(4-фторфенил)-6-метокси-2*H*-хромен-3-ил)метил)пирролидина гидрохлорида (100 г, 0,27 моль) в сухом ДХМ (1500 мл) при 0-10°C и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Слой ДХМ декантировали, отделяя смолистую

массу. Указанный продукт гасили метанолом и разбавляли водой для осаждения продукта. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили с помощью отвода жидкости, в результате чего получали 4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ол (75 г, 86%).

Стадия 10: Синтез 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)пропаннитрила:

[0330] ДМФА (125 мл) и карбонат калия (25,5 г, 185,0 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ола (25 г, 61,7 ммоль) в акрилонитриле (250 мл). Смесь нагревали до 80 -85°C в течение 24 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток гасили водой и подвергали экстракции этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали смолистую массу светло-коричневого цвета, которую дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)пропаннитрил в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (11 г, 47%).

Стадия 11: Синтез гидрохлорида 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)пропановой кислоты:

[0331] Концентрированную HCl (1,0 л) добавляли к 3-((4-(4-фторфенил)-3-(пирролидин-1-илметил)-2*H*-хромен-6-ил)окси)пропаннитрилу (100 г, 26 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 95-100 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Осажденные твердые вещества фильтровали и сушили с помощью отвода жидкости, в результате чего получали неочищенное **I-33** (60 г) с чистотой ВЭЖХ 92-95 % а/а.

Пример 25: Опосредованное CD3 фосфорилирование ZAP70 в клетках Jurkat

[0332] Ингибирование опосредованного CD3 фосфорилирования ZAP70 в клетках Jurkat определяли методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) для клеток с применением набора для определения общего ZAP-70 с помощью HTRF. Материалы, использованные для проведения анализа методом HTRF, приведены в **таблице 4** ниже.

Таблица 4: Материалы для ингибирования pZAP70

Материалы	Номер по каталогу	Поставщик
Среда для культивирования клеток RPMI 1640	R6504	Sigma-Aldrich
PBS	10010031	Thermo Fisher Scientific
BSA	B6917	Sigma-Aldrich
Микропланшеты с мелкими лунками (белые) ProxiPlate-384 Plus	6008281	PerkinElmer
Моноклональное антитело к CD3 (ОКТ3) функционального класса	16-0037-81	Thermo Fisher Scientific
Histopaque-1077	10771	Sigma-Aldrich
Набор для определения общего ZAP-70 с помощью HTRF	64ZATPEG	Cisbio
HBSS	14025092	Thermo fisher

[0333] Вкратце, клетки Jurkat ($\sim 1,3 \times 10^6$ клеток/мл) собирали в день эксперимента. Клетки промывали ФСБ, ресуспендировали их в буфере для анализа (среда RPMI 1640 плюс 10% фетальной бычьей сыворотки) и проводили подсчет.

[0334] Подсчет клеток проводили путем разбавления 10 мкл клеток 90 мкл среды/ФСБ (1:10). Затем двадцать (20) мкл разбавленной суспензии клеток добавляли к 20 мкл раствора трипанового синего (1:1) и тщательно перемешивали во избежание образования аэрозоля. Смесь с клеточной культурой затем помещали в гемоцитометр до тех пор, пока место под покровным стеклом было достаточно заполнено, и давали возможность суспензии осесть в гемоцитометре в течение по меньшей мере 10 минут, после чего проводили подсчет. Жизнеспособные клетки (бесцветные) и мертвые клетки (голубые) подсчитывали в четырех (4) 1 мм квадратах по углам, включая клетки, касавшиеся верхней линии или линии вертикального периметра площади каждого угла, но не включая клетки, касавшиеся либо нижней линии, либо правой линии вертикального периметра площади любого угла.

[0335] Число жизнеспособных клеток на мл рассчитывали следующим образом:

Клетки/мл = Клетки во всех четырех квадратах $\times 10 \times 2 \times 10^4/4$

10^4 = коэффициент пересчета на объем 1 мл; 10 = коэффициент разбавления суспензии клеток; 2 = коэффициент разбавления трипановым синим

Общее количество клеток = количество клеток/мл \times общий объем (мл) суспензии клеток

% жизнеспособности клеток = (Подсчитанное количество жизнеспособных клеток/общее количество подсчитанных клеток (жизнеспособных + мертвых)) $\times 100$

[0336] Клетки Jurkat высевали в среду для анализа в общем объеме 4 мкл/лунку (40К клеток на лунку) в 384-мелколуночном планшете с плоским белым дном. Затем клетки инкубировали при 37 °C/5% CO₂ в течение 30 минут. Далее клетки в двух повторностях обрабатывали исследуемыми соединениями (3х) и соединениями сравнения (3х) в общем объеме 4 мкл, соответственно. Схема разбавления соединения проиллюстрирована в **таблице 5** ниже.

100% ДМСО	Исх. конц.(мМ)	20 мМ										
	2 мкл (20мМ) + 98,25 мкл (100% ДМСО)	↓										
												
		3,125-кратное разведение (16 мкл соединения + 34 мкл ДМСО)										
100% ДМСО	Разб. исх. раствора (мкМ)	399	133.0000	44.3333	14.7778	4.9259	1.6420	0.5473	0.1824	0.0608	0.0203	0.0068
	1 мкл соединения + 132 мкл среды RPMI	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
0.75% ДМСО	Промежуточное разб.	3.0000	1.0000	0.3333	0.1111	0.0370	0.0123	0.0041	0.0014	0.0005	0.0002	0.0001
	4 мкл соединения в общем реакционном объеме 12 мкл	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
0.25% ДМСО	Конечная конц.(мкМ)	1.000000	0.333333	0.111111	0.037037	0.012346	0.004115	0.001372	0.000457	0.000152	0.000051	0.000017

Таблица 5: Иллюстративная схема разбавления соединений

[0337] Затем планшет переносили в инкубатор с 37 °C/5% CO₂ на 2 минуты. После инкубирования клетки стимулировали 20 мкг/мл антитела к CD3 (исходный раствор 1 мг/мл) и использовали среду для анализа для доведения общего объема до 4 мкл на лунку. Затем планшет переносили в инкубатор с 37 °C/5% CO₂ на 2,5 минуты. После инкубирования в каждую лунку вносили по 4 мкл представленного в наборе лизирующего буфера (4x). Далее содержимое планшета инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа с аккуратным встряхиванием. После инкубирования в каждую лунку вносили по 4 мкл смеси для детектирования, плотно закрывали планшет с помощью приспособления для заклеивания планшетов и оставляли на ночь при комнатной температуре в темноте.

[0338] Считыватель планшетов Envision устанавливали на криптит Eu³⁺ и определяли флуоресцентную эмиссию при двух разных длинах волн (620 нм и 665 нм).

Фильтр возбуждения: UV2(TRF) 320 нм

Фильтр эмиссии: 665 нм

2^й фильтр эмиссии: европий, 615 нм

Высота для определения (мм): 6,5

Возбуждающий свет (%): 100

Задержка (мкс): 50

Временное окно (мкс): 400

Время между вспышками (мкс): 2000

Число вспышек: 100

Число вспышек для 2^{го} детектора: 100

[0339] Данные представляют в виде сигнала при двух длинах волн:

$$\frac{\text{Сигнал}_{665 \text{ нм}}}{\text{Сигнал}_{620 \text{ нм}}} \times 10^4$$

[0340] Соотношение сигналов рассчитывают для каждой отдельной лунки:

$$\frac{\text{Стандатное отклонение}}{\text{Среднее отношение}} \times 100$$

[0341] Данные наносили на диаграмму с помощью Graph Pad Prism. Значимость отличий между группой без обработки и группами после обработки соединениями

оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного теста Бонферрони, позволяющего сравнить все колонки на диаграмме.

[0342] Результаты определения IC_{50} в отношении ZAP70 представлены в **таблице 6** для выбранных соединений согласно настоящему изобретению. Номера соединений соответствуют номерам соединений в **таблице 1**. Соединения, соответствующие обозначению «А», имеют IC_{50} менее одного наномоль/л (< 1 нМ). Соединения, соответствующие обозначению «В», имеют IC_{50} от одного и менее десяти наномоль/л (1 нМ $\leq x < 10$ нМ). Соединения, соответствующие обозначению «С», имеют IC_{50} от десяти и менее пятидесяти наномоль/л (10 нМ $\leq x < 50$ нМ). Соединения, соответствующие обозначению «D», имеют IC_{50} более пятидесяти наномоль/л (≥ 50 нМ). «НО» означает «не определено».

[0343] Результаты по определению максимального процента ингибирования ZAP70 представлены в **таблице 7** для выбранных соединений согласно настоящему изобретению. Номера соединений соответствуют номерам соединений в **таблице 1**. Соединения, соответствующие обозначению «А», обеспечивают максимальный процент ингибирования более пятидесяти процентов ($> 50\%$). Соединения, соответствующие обозначению «В», обеспечивают максимальный процент ингибирования вплоть до пятидесяти и более сорока процентов ($50\% \geq x > 40\%$). Соединения, соответствующие обозначению «С», обеспечивают максимальный процент ингибирования вплоть до сорока и более тридцати процентов ($40\% \geq x > 30\%$). Соединения, соответствующие обозначению «D», обеспечивают максимальный процент ингибирования тридцать процентов или менее ($\leq 30\%$).

Таблица 6: IC_{50} в отношении pZAP70

№ соединения	IC_{50} (нМ)
I-3	A
I-11	B
I-12	НО
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-19	B
I-20	A

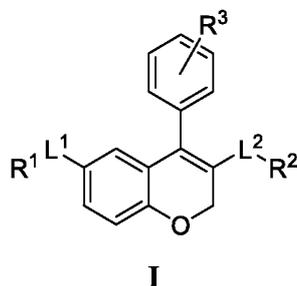
I-21	B
I-22	HO
I-23	B
I-24	B
I-27	D
I-30	B
I-33	B
I-34	A
I-35	B
I-36	A
I-37	B
I-39	B
I-40	B
I-41	B
I-42	D
I-43	C
I-44	B
I-58	D
I-59	A
I-61	B
I-62	B
I-63	B
I-64	B
I-65	A
I-66	B
I-67	C
I-68	A
I-69	B
I-70	B
I-76	B
I-76	B
I-79	B
I-80	B
I-81	B

Таблица 7: Ингибирование pZAP70 – максимальный процент ингибирования

№ соединения	% ингибирования
I-3	D
I-11	D
I-12	D
I-13	B
I-14	C
I-15	C

I-16	C
I-19	A
I-20	B
I-21	B
I-22	D
I-23	A
I-24	B
I-27	D
I-30	B
I-33	A
I-34	C
I-35	D
I-36	B
I-37	C
I-39	D
I-40	C
I-41	C
I-42	D
I-43	C
I-44	C
I-58	C
I-59	C
I-61	B
I-62	C
I-63	C
I-64	C
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	B
I-76	A
I-76	B
I-79	A
I-80	A
I-81	A

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой R, галоген, -CN, -OR, -NHR или -N(R)₂;

R² представляет собой R, галоген, -C(O)N(R)₂ или -N(R)₂;

R³ представляет собой водород или электроноакцепторную группу;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы,

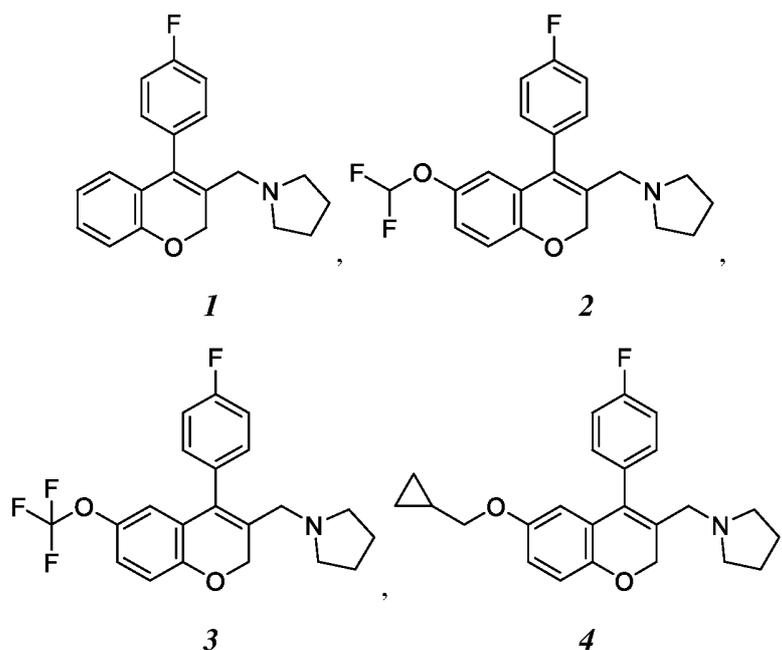
или два R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 гетероатом в дополнение к присоединенному к указанному кольцу атому азота, причем такой гетероатом представляет собой кислород, азот или серу;

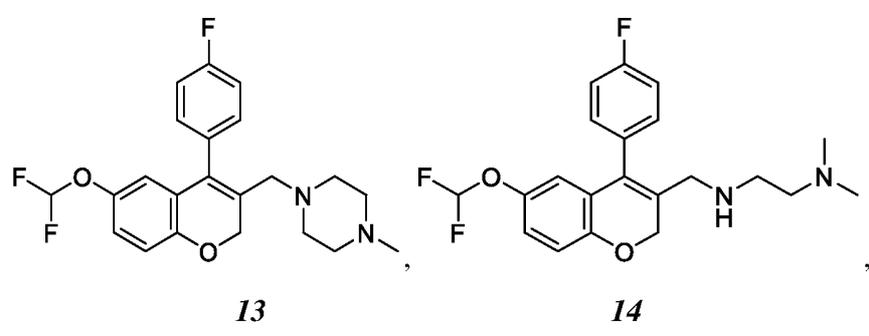
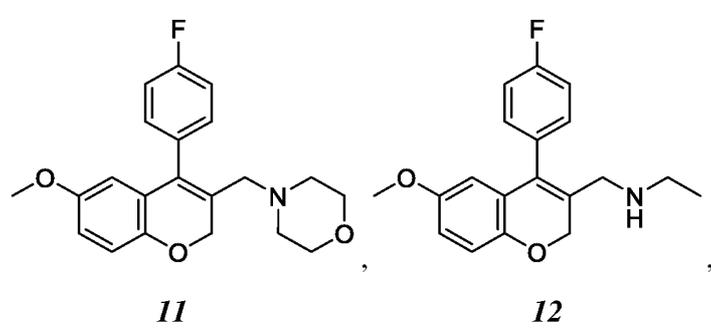
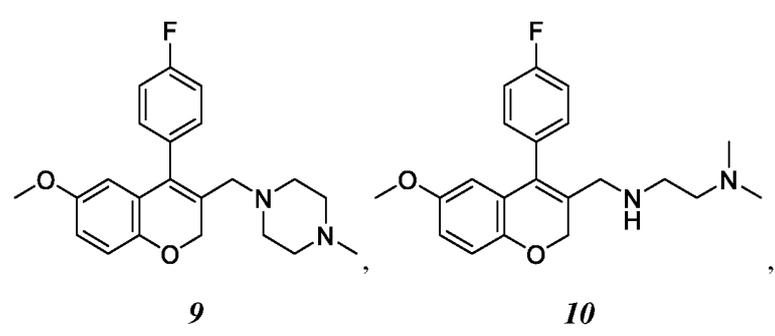
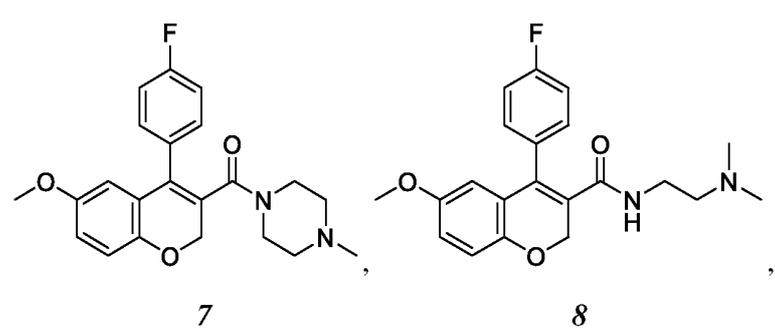
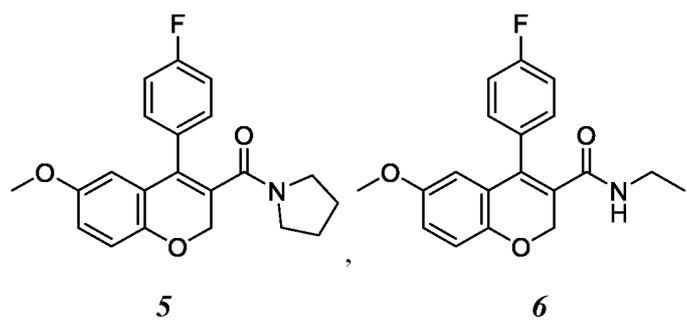
L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)- или -Cy-;

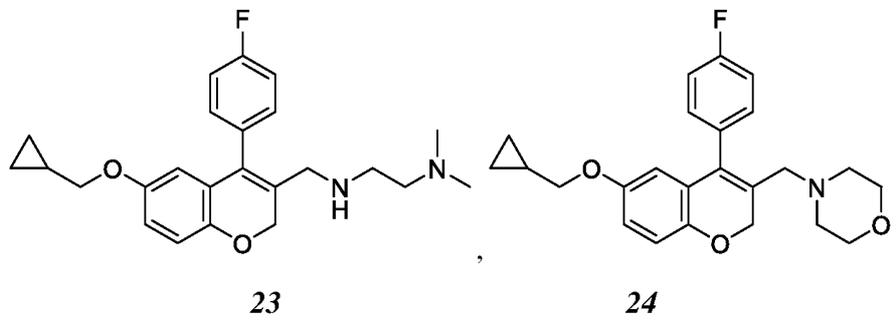
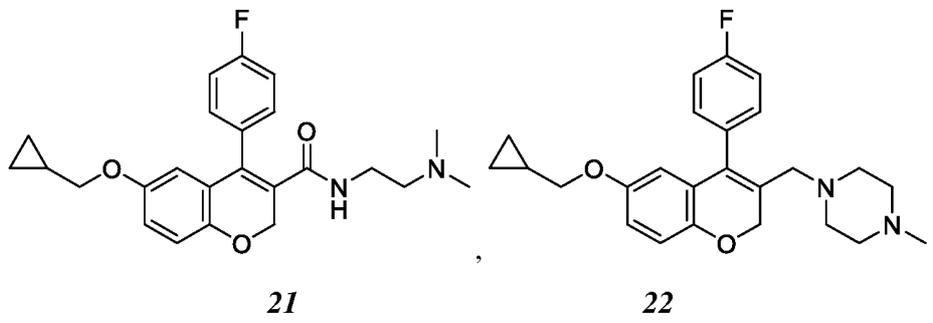
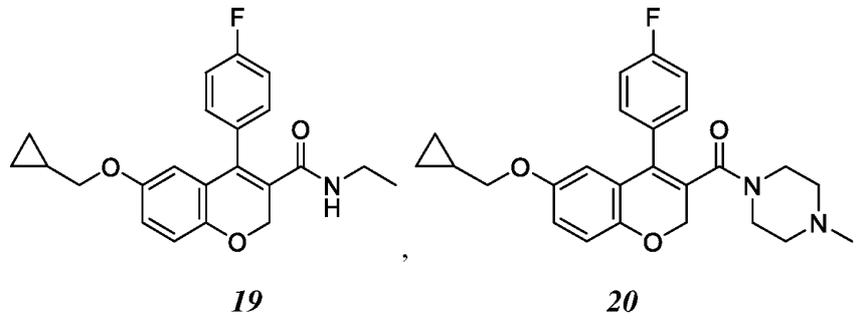
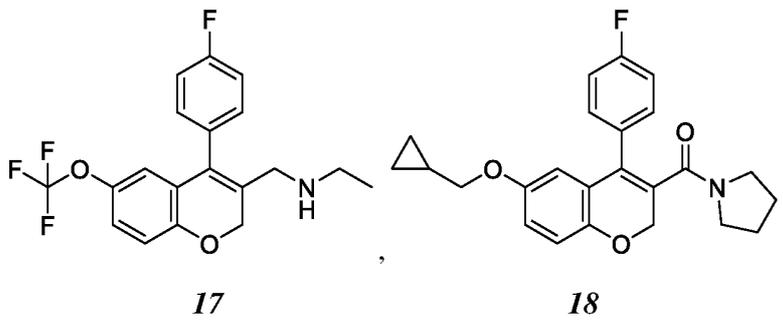
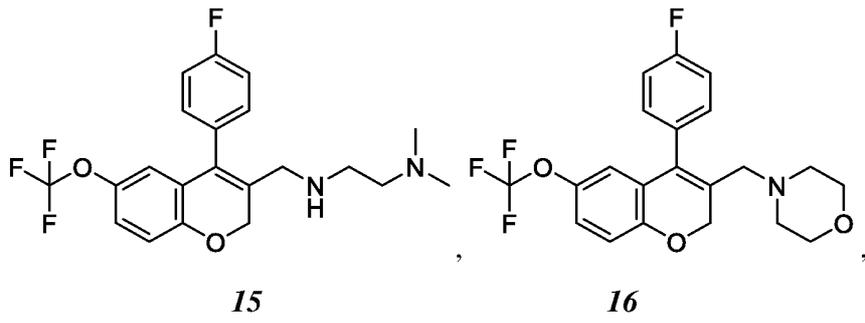
L² представляет собой ковалентную связь или C₁₋₄ бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, в которой 1-2 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-; и

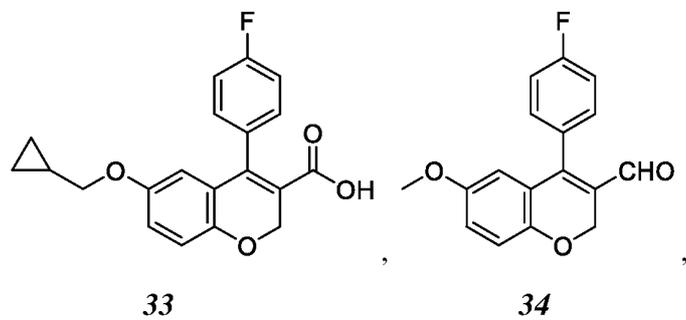
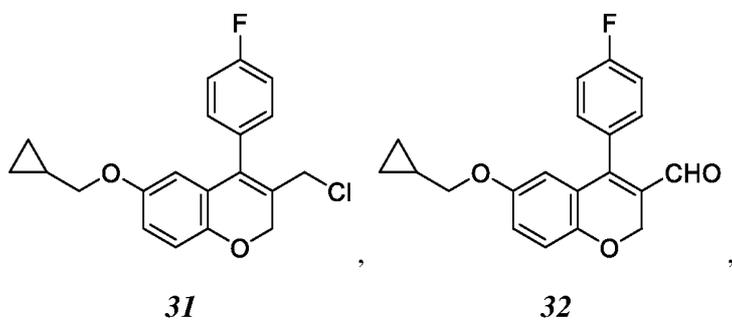
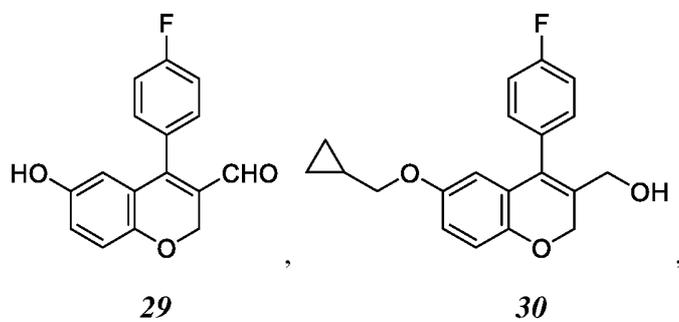
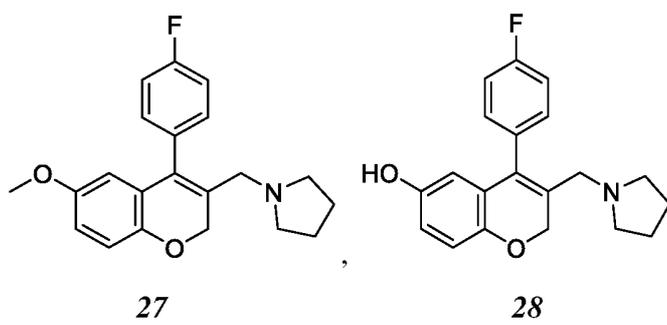
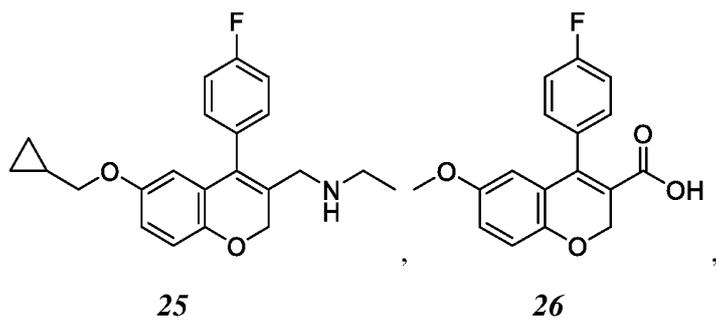
каждый Су независимо представляет собой бивалентное необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенный фенилен, необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

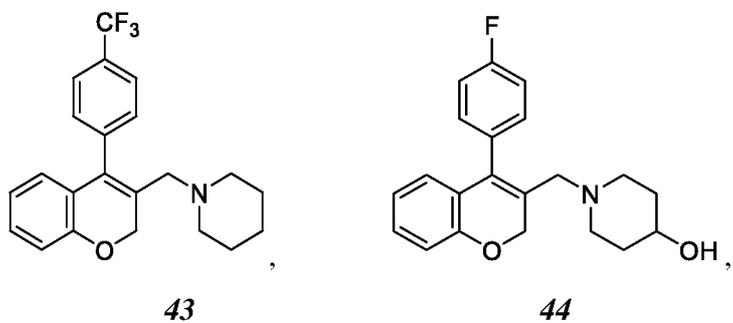
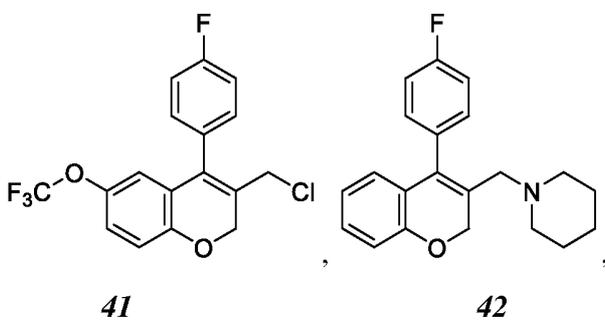
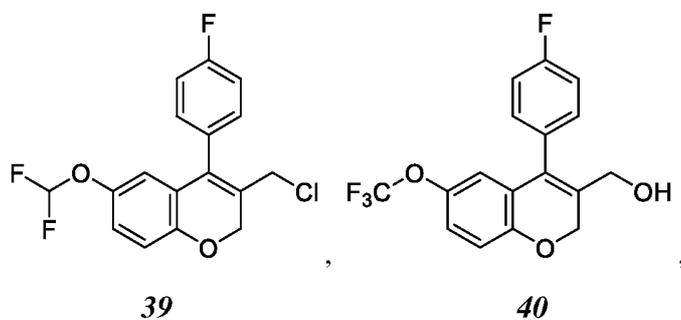
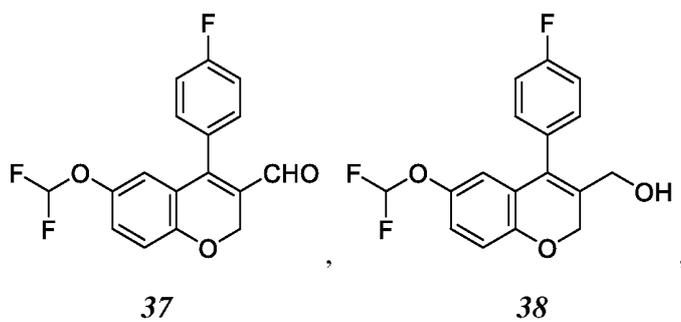
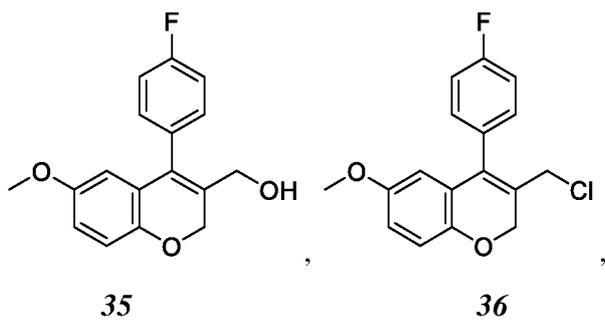
причем указанное соединение не является соединением, выбранным из:

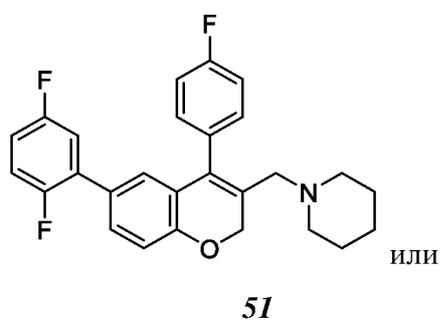
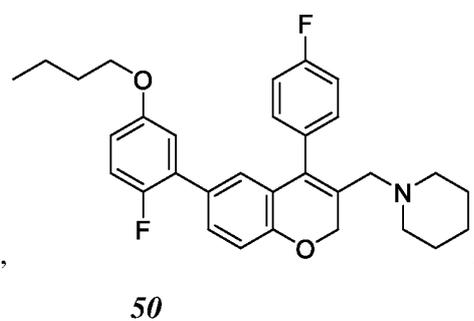
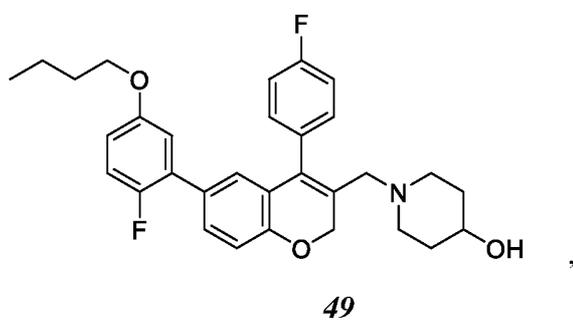
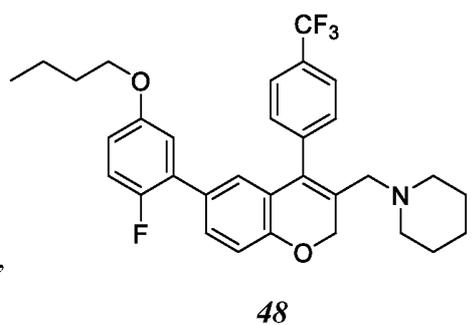
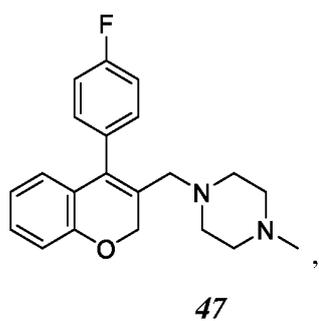
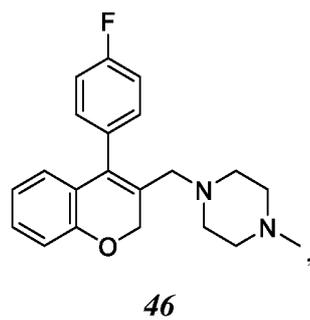
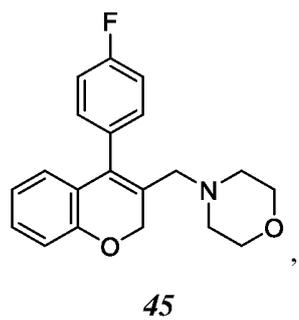




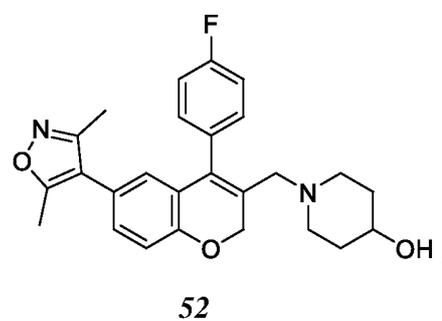




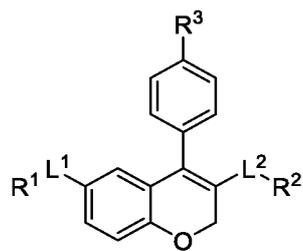




или



2. Соединение по п. 1, причем формула указанного соединения представляет собой:



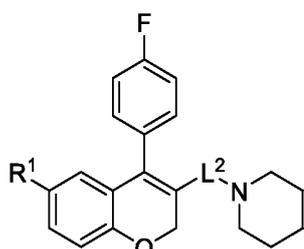
II

или его фармацевтически приемлемая соль.

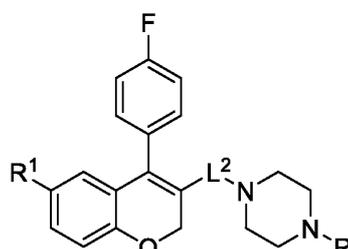
3. Соединение по п. 2, где R³ представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, где L¹ представляет собой ковалентную связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

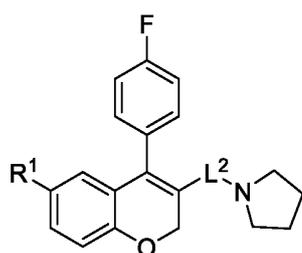
5. Соединение по п. 4, причем указанное соединение выбрано из любого соединения формул **IV-a**, **IV-b**, **IV-c** или **IV-d**:



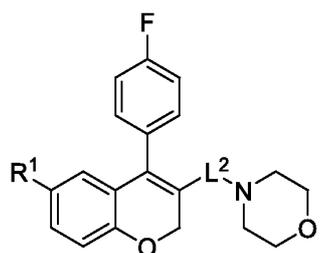
IV-a



IV-b



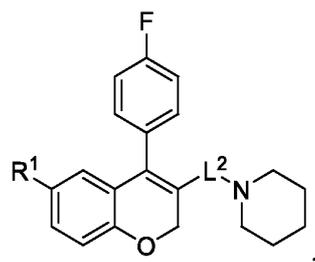
IV-c



IV-d

или его фармацевтически приемлемая соль.

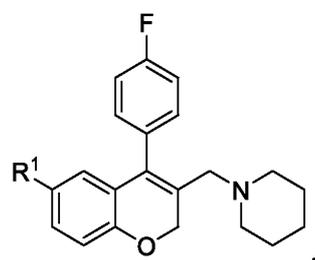
6. Соединение по п. 5, причем формула указанного соединения представляет собой:



IV-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

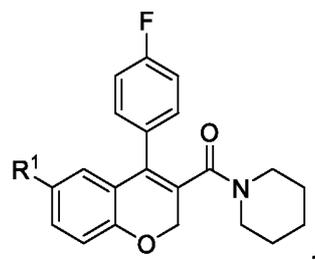
7. Соединение по п. 6, причем формула указанного соединения представляет собой:



V-a

или его фармацевтически приемлемая соль.

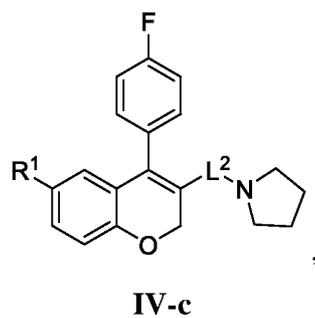
8. Соединение по п. 6, причем формула указанного соединения представляет собой:



VI-a

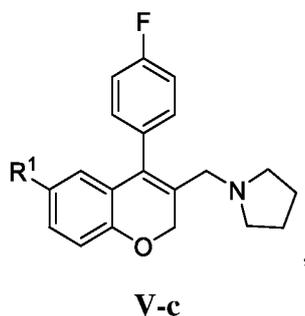
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 5, причем формула указанного соединения представляет собой:



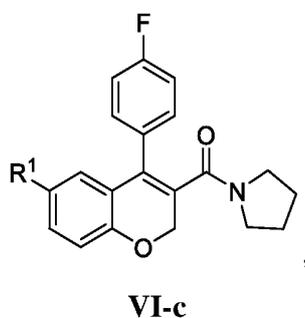
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, причем формула указанного соединения представляет собой:



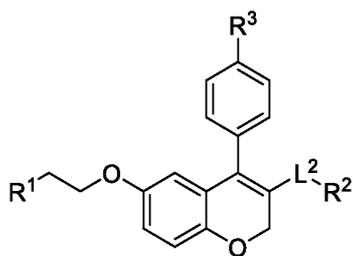
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 9, причем формула указанного соединения представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

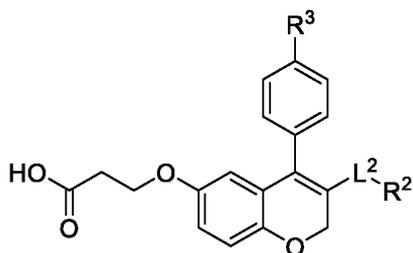
12. Соединение по п. 2, причем формула указанного соединения представляет собой



VII

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12, причем формула указанного соединения представляет собой



IX

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 13, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адъювант или носитель.

15. Способ модулирования взаимодействия белок-белок в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1 - 13.

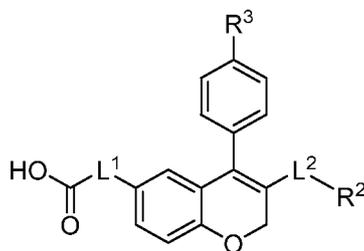
16. Способ по п. 15, где указанная клетка представляет собой Т-лимфоцит.

17. Способ по п. 16, где указанное модулируемое взаимодействие белок-белок включает TCR и по меньшей мере один дополнительный белок.

18. Способ по п. 16, где указанное модулируемое взаимодействие белок-белок включает Nck и по меньшей мере один дополнительный белок.
19. Способ по п. 16, где указанное модулируемое взаимодействие белок-белок включает TCR и Nck.
20. Способ модулирования взаимодействия белок-белок между TCR и Nck в биологическом образце, включающий приведение указанного биологического образца в контакт с соединением по любому из пп. 1 - 13.
21. Способ модулирования взаимодействия белок-белок между TCR и Nck у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемой композиции.
22. Способ лечения опосредованного TCR-Nck заболевания, расстройства или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемой композиции.
23. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемой композиции, причем указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, диабета I типа, осложнений диабета, рассеянного склероза, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, атопического дерматита, аллергических реакций, опосредованных тучными клетками, аутоиммунного гепатита, миастении гравис, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, лейкозов, лимфом и тромбоэмболических и аллергических осложнений, связанных с лейкозами и лимфомами.
24. Способ по п. 22, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента в комбинации с указанным соединением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы VIII:



VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R² представляет собой R, галоген, -C(O)N(R)₂ или -N(R)₂;

R³ представляет собой -NO₂ или C₁₋₄ неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, замещенную 1-9 галогенами;

каждый R независимо представляет собой водород, C₁₋₆ неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, причем каждый из углеводородной цепи, карбоциклического кольца, фенила, гетероциклического кольца и гетероароматического кольца необязательно замещен 1-6 раз дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -COOH, -C(=N-OH)NH₂, C₁₋₃ неразветвленной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепью, которая необязательно замещена 1-3 раза дейтерием, галогеном или -OH, 3-8-членным насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим карбоциклическим кольцом или фенилом,

или два R у одного и того же атома азота вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатом, кроме того атома азота, к которому они присоединены, причем указанный гетероатом представляет собой кислород, азот или серу, при этом указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1-6 раз дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -COOH, -C(=N-OH)NH₂, C₁₋₃

неразветвленной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепью, которая необязательно замещена 1-3 раза дейтерием, галогеном или -ОН, 3-8-членным насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим углеводородным кольцом или фенилом;

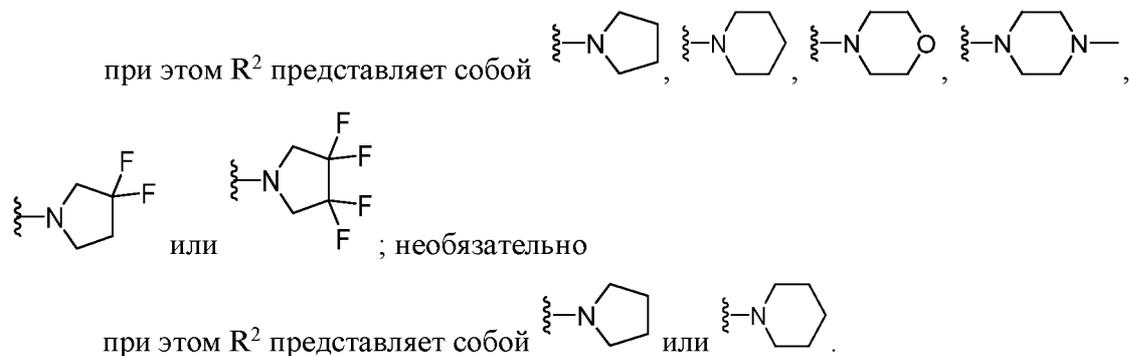
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-2 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -О-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R) - или -Су-;

L^2 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-2 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -О-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)- или -N(R)C(O)N(R)-; и

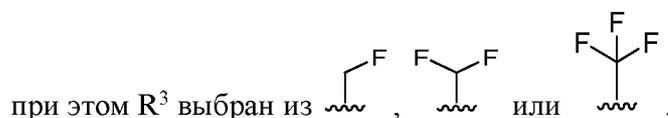
каждый Су независимо представляет собой бивалентное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенилен, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, причем каждый из карбоциклического кольца, фенилена, гетероциклического кольца и гетероароматического кольца необязательно замещен 1-6 раз дейтерием, галогеном, -ОН, -CN, -COOH, -C(=N-OH)NH₂, C_{1-3} неразветвленной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепью, которая необязательно замещена 1-3 раза дейтерием, галогеном или -ОН, 3-8-членным насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим карбоциклическим кольцом или фенилом.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой -N(R)₂, причем две группы R у атома азота вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатом, кроме того атома азота, к которому они присоединены, причем указанный

гетероатом представляет собой кислород, азот или серу, и при этом указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1-6 раз C_{1-3} неразветвленной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепью или галогеном; необязательно



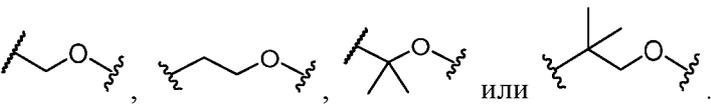
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой C_{1-4} неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, замещенную 1-9 галогенами; необязательно



4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-2 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -RNC(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R) - или -Су-; необязательно

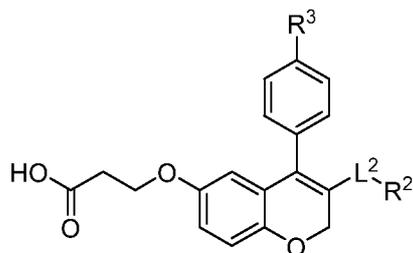
при этом L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-2 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(R)₂-, -C(O)N(R)- или -RNC(O)-; необязательно

при этом L^1 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-2 метиленовых звена указанной цепи заменены на -O- или -C(O)-; необязательно

при этом L^1 представляет собой ,

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L^2 представляет собой C_{1-4} бивалентную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1 метиленовое звено указанной цепи обязательно заменено на $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, or $-OC(O)-$; обязательно при этом L^2 представляет собой $-C(O)-$, $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$.

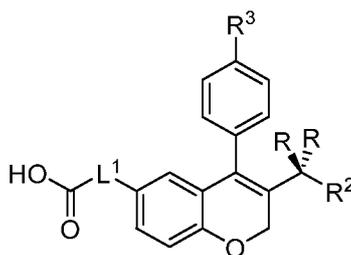
6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что формула указанного соединения представляет собой



IX

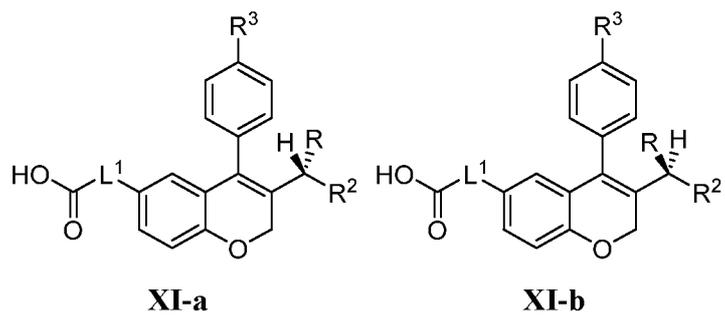
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы X:



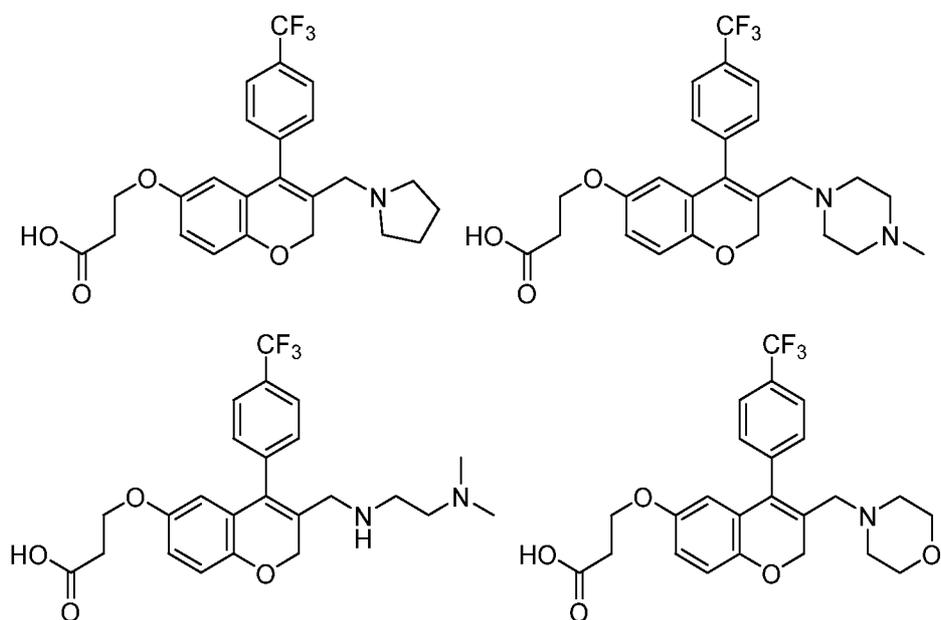
X

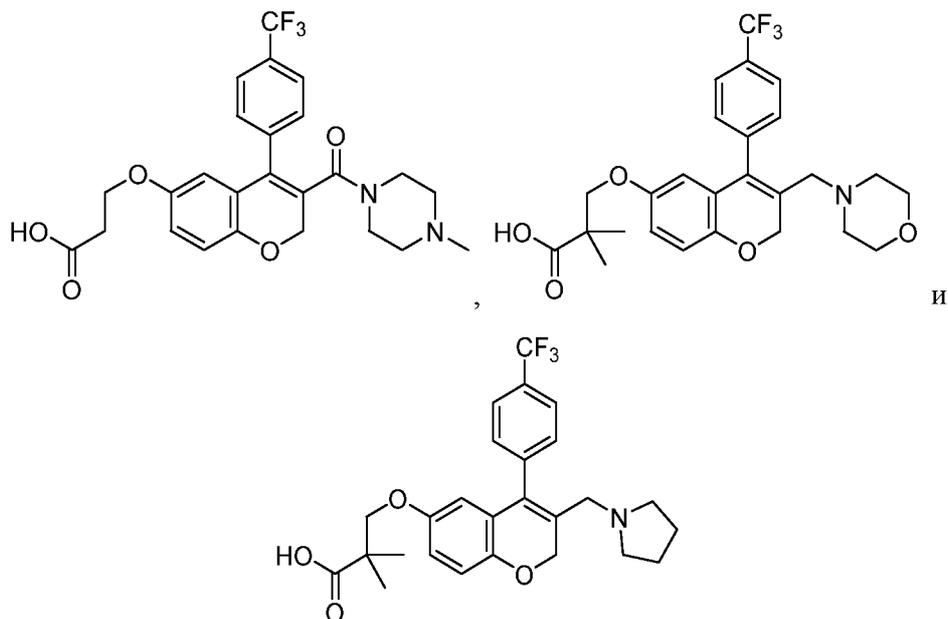
или его фармацевтически приемлемая соль; обязательно соединение формул **XI-a** или **XI-b**:



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 – 8, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адъювант или носитель.

10. Способ лечения опосредованного TCR-Nck заболевания, расстройства или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1 – 8 или фармацевтически приемлемой композиции по п. 9.

11. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1 – 8 или фармацевтически приемлемой композиции по п. 9, причем указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, диабета I типа, осложнений диабета, рассеянного склероза, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, атопического дерматита, аллергических реакций, опосредованных тучными клетками, аутоиммунного гепатита, миастении гравис, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, лейкозов, лимфом и тромбоэмболических и аллергических осложнений, связанных с лейкозами и лимфомами.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что заболевание, расстройство или состояние представляет собой лейкоз или лимфому, необязательно

при этом лейкоз выбран из острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миеломоноцитарного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого эритролейкоза, хронического лейкоза, хронического миелоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лейкоза Беритта и тучноклеточного лейкоза; необязательно

при этом лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, крупноклеточной В-клеточной лимфомы средостения (тимуса), внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы Беркитта и лимфоматоидного гранулематоза.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 397743-008WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/019856	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 February 2019 (27-02-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 February 2018 (27-02-2018)
Applicant ARTAX BIOPHARMA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

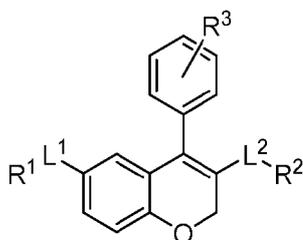
- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides compounds of formula I that modulate the interaction of TCR with Nck, compositions thereof, and methods of treatment using the same.

**I**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/019856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D311/58	C07D405/12	C07D413/12	A61P29/00	A61P35/00
	A61P37/00	A61P17/00	A61P11/06	A61P3/10	A61K31/352
	A61K31/496	A61K31/5377	A61K31/4245	A61K31/41	A61K31/4025

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 059 231 A1 (ARTAX BIOPHARMA INC [US]) 24 August 2016 (2016-08-24) cited in the application	1-4, 14-24
Y	the whole document; in particular the claims, example AX-132 as well as compounds 1-3, AX-105 to -108, -129 to -132 and -137, paragraph [0030]	1-24
X	EP 3 059 232 A1 (ARTAX BIOPHARMA INC [US]) 24 August 2016 (2016-08-24) cited in the application	1-4,12, 14-24
Y	the whole document; in particular the claims; the compounds on p.7-12; paragraph [0041]	1-24
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 April 2019	Date of mailing of the international search report 30/04/2019
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hanisch, Inken
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/019856

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 623 503 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]) 7 August 2013 (2013-08-07) cited in the application	1-4
Y	the whole document; in particular the claims; intermediate compound a), compounds ECRA 4,5,12,15,20,21,24 and ECRB 4-6,9 and 10	1-24
X	----- WO 99/33825 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; FESTAL DIDIER [FR] ET AL.) 8 July 1999 (1999-07-08) claims 1 and 16; examples 1-3,5-8 and 17; compounds III.1-VII.1 and IX.3, tables 1-7, 1.2.1, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.7, 1.2.8; p. 28-31 steps 1-5	1-4,14
X	----- WO 03/016270 A2 (BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA CO [US]) 27 February 2003 (2003-02-27) claims 1,12, 13, 15; compounds r), am) and an)	1,2,14
X	----- TEPPEI SASAKI ET AL: "Direct Preparation of 3-Iodochromenes from 3-Aryl- and 3-Alkyl-2-propyn-1-ols with Diaryliodonium Salts and NIS", ORGANIC LETTERS, vol. 18, no. 5, 4 March 2016 (2016-03-04), pages 944-947, XP055580210, US ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03651 compounds 3Aa-3Ac, 3Ag, 3Ba, 3Ca, 3Da, 3Ea, 5Aa, 7Aa, 8Aa and 9Aa in table 2 and schemes 1-4	1-4
X	----- WO 2016/166239 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 20 October 2016 (2016-10-20) in particular the claims; examples 1 and 3 and compounds B1, C1, C3, D1, D2, E1 and E2	1,2,14, 22-24
X	----- WO 2013/019926 A1 (US HEALTH [US]; MAYER-BARBER KATRIN [US] ET AL.) 7 February 2013 (2013-02-07) in particular claims 1 and 25 as well as p.9	1-4,14, 24
X	----- CN 104 844 471 B (GINKGOPHARMA CO LTD) 3 May 2017 (2017-05-03) in particular claims 1 and 2; compounds 46 and 47 and the abstract	1-4,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/019856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 3059231	A1	24-08-2016	AU 2014335860 A1	05-05-2016
			CA 2925863 A1	23-04-2015
			CN 105636943 A	01-06-2016
			EP 3059231 A1	24-08-2016
			ES 2534336 A1	21-04-2015
			JP 2016533358 A	27-10-2016
			RU 2016118038 A	23-11-2017
			US 2016251330 A1	01-09-2016
			WO 2015056086 A1	23-04-2015
EP 3059232	A1	24-08-2016	AU 2014335859 A1	05-05-2016
			CA 2925846 A1	23-04-2015
			CN 105658634 A	08-06-2016
			EP 3059232 A1	24-08-2016
			ES 2534318 A1	21-04-2015
			JP 2017506209 A	02-03-2017
			RU 2016118037 A	23-11-2017
			US 2016244423 A1	25-08-2016
			WO 2015056085 A1	23-04-2015
EP 2623503	A1	07-08-2013	AU 2011310078 A1	11-04-2013
			CA 2813144 A1	05-04-2012
			CN 103189367 A	03-07-2013
			DK 2623503 T3	11-01-2016
			EP 2623503 A1	07-08-2013
			ES 2379242 A1	24-04-2012
			HK 1186727 A1	12-08-2016
			HR P20151378 T1	15-01-2016
			HU E025731 T2	30-05-2016
			JP 5894164 B2	23-03-2016
			JP 2013537899 A	07-10-2013
			KR 20130141481 A	26-12-2013
			MX 342960 B	18-10-2016
			PT 2623503 E	26-01-2016
			RU 2013117924 A	10-11-2014
			US 2014005247 A1	02-01-2014
			WO 2012042078 A1	05-04-2012
WO 9933825	A1	08-07-1999	AR 017896 A1	24-10-2001
			AU 751291 B2	08-08-2002
			BR 9813712 A	12-12-2000
			CA 2316382 A1	08-07-1999
			CN 1283196 A	07-02-2001
			EP 1040109 A1	04-10-2000
			FR 2772761 A1	25-06-1999
			HU 0004546 A2	28-08-2001
			ID 26506 A	11-01-2001
			JP 2001527073 A	25-12-2001
			KR 20010033414 A	25-04-2001
			MY 132969 A	31-10-2007
			PL 341241 A1	26-03-2001
			RU 2214409 C2	20-10-2003
			SK 9312000 A3	09-04-2001
			US 6339097 B1	15-01-2002
			US 2002068739 A1	06-06-2002
			WO 9933825 A1	08-07-1999
			ZA 9811795 B	22-06-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2019/019856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03016270	A2	27-02-2003	
		AU 2002323098 A1	03-03-2003
		BG 108561 A	30-04-2005
		EE 200400061 A	15-04-2004
		EP 1417169 A2	12-05-2004
		HU 0500573 A2	28-11-2005
		JP 2005528320 A	22-09-2005
		SK 602004 A3	03-11-2004
		US 2003105148 A1	05-06-2003
		US 2005245602 A1	03-11-2005
		US 2005267183 A1	01-12-2005
		WO 03016270 A2	27-02-2003

WO 2016166239	A1	20-10-2016	
		AR 104262 A1	05-07-2017
		BR 112017022158 A2	03-07-2018
		CA 2982631 A1	20-10-2016
		CN 107454902 A	08-12-2017
		EP 3283481 A1	21-02-2018
		KR 20170137127 A	12-12-2017
		US 2016303123 A1	20-10-2016
		WO 2016166239 A1	20-10-2016

WO 2013019926	A1	07-02-2013	
		CN 103841969 A	04-06-2014
		EP 2739281 A1	11-06-2014
		US 2014171445 A1	19-06-2014
		WO 2013019926 A1	07-02-2013

CN 104844471	B	03-05-2017	NONE
