

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123168** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

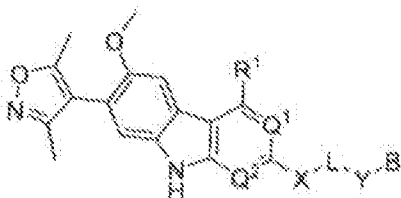
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2018 11059	(72) Винахідник(и): Ван Шаомен (US), Чжоу Бін (CN), Сюй Фумін (US), Ху Цзяньтао (US), Бай Лунчуань (US), Ян Чао-ле (US)
(22) Дата подання заявки:	06.04.2017	(73) Володілець (володільці): ДЗЕ РІДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНІВЕРСІТІ ОФ МІЧІГАН, Office of Technology Transfer, 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109- 2590, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	25.02.2021	(74) Представник: Кузьменко Сергій Юрійович, реєстр. №283
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/321,499, 62/393,888	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2014/164596 A WO 2015/131005 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.04.2016, 13.09.2016	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2019, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	24.02.2021, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2017/026278, 06.04.2017	

(54) ДЕСТРУКТОРИ БІЛКА ВЕТ

(57) Реферат:

Даний винахід надає сполуки, представлені формулою І:



21

і їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, де В, R¹, R⁵, Q¹, Q², L, X, Y і Z мають значення, зазначені в описі. Даний винахід також надає сполуки формули I для застосування при лікуванні стану або порушення, що реагує на руйнування ВЕТ-бромодоменів, такого як рак.

UA 123168 C2

Попередній рівень техніки

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід надає деструктори бромодоменвмісного білка BET і терапевтичні способи лікування станів і захворювань, при яких руйнування одного або декількох бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь.

Рівень техніки

Геноми еукаріотичних організмів високоорганізовані в ядрі клітини. Довгі нитки дволанцюжкової ДНК накручені навколо октамера гістонових білків (що звичайно містять дві копії гістонів H2A, H2B, H3 і H4) з утворенням нуклеосоми, яка потім додатково упаковується для утворення висококонденсованої структури хроматину. Можливий цілий ряд різних станів ущільнення, і щільність структури змінюється протягом клітинного циклу. Структура хроматину відіграє важливу роль у регулюванні транскрипції гена, яка не може відбуватися ефективно з висококонденсованого хроматину. Структура хроматину контролюється рядом посттрансляційних модифікацій гістонових білків, зокрема гістонів H3 і H4. Ці модифікації включають ацетилювання, метилювання, фосфорилювання, убіквітінування і сумоїлювання.

Ацетилювання гістонів звичайно пов'язане з активацією транскрипції генів, оскільки модифікація ослабляє взаємодію ДНК і гістонового октамера за рахунок зміни електростатики. На доповнення до цієї фізичної зміни, специфічні білки зв'язуються з ацетильованими залишками лізину в гістонах для зчитування епігенетичного коду. Бромодомени являють собою невеликі (порядку 110 амінокислот) окремі домени в білках, які зв'язуються з ацетильованими залишками лізину в більшості випадків застосовно до гістонів, але не тільки до них. Це сімейство з приблизно 50 білків, як відомо, містить бромодомени і має цілий ряд функцій у клітині.

Сімейство бромодоменвмісних білків BET ("бромодомени BET" або "BET-бромодоменні білки") включає чотири білки, тобто BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t, які містять тандемні бромдомени, здатні зв'язуватися з двома ацетильованими залишками лізину, розташованими в безпосередній близькості, тим самим збільшуючи специфічність взаємодії. BRD2 і BRD3 асоційовані з гістонами в активно транскрибованих генах і можуть бути залучені в полегшення транскрипційної елонгації, у той час як BRD4 може брати участь у рекрутингу комплексу pTEF-β в індукційбельних генах, викликаючи фосфорилювання РНК-полімерази і збільшення транскрипційного виходу. BRD4 або BRD3 також можуть зливатися з NUT (ядерний білок у яєчках), утворюючи нові злиті онкогени, BRD4-NUT або BRD3-NUT, при дуже злоякісній формі епітеліальної неоплазії. Дані вказують на те, що злиті білки BRD-NUT сприяють канцерогенезу. BRD-t експресується виключно в яєчках і яєчниках. Повідомлялося, що всі члени сімейства мають деяку функцію в аспектах контролю або виконання клітинного циклу, і було показано, що вони залишаються в комплексах з хромосомами під час клітинного поділу, що передбачає роль у підтриманні епігенетичної пам'яті. Крім того, деякі віруси використовують ці білки для прив'язування своїх геномів до хроматину клітини-хазяїна як частину процесу реплікації вірусу.

Опис білків BET можна знайти в WO 2012/075456, WO 2012/075383 і WO 2011/054864. Опис інгібіторів BET-бромодоменів, наприклад I-BET-151 і I-BET-762, можна знайти в Delmore et al., Cell, 146:904-917 (2011); і Seal et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:2968-2972 (2012).

Низькомолекулярні інгібітори бромодоменів BET мають терапевтичний потенціал для лікування захворювань і станів, у яких бромодомени BET відіграють певну роль, включаючи рак. Інгібітори бромодоменів BET описані в наступних патентах США: US 8044042, US 8476260, US 8114995, US 8557984 і US 8580957; у наступних публікаціях патентних заявок США: US 20120059002, US 20120208800, US 2012202799, US 2012252781, US 20130252331, US 20140011862, US 20130184264, US 2013079335, US 20140011862, US 20140005169, US 20130331382, US 20130281450, US 20130281399, US 20120157428, US 20100286127, US 20140256706 і US 2015/0246923; і наступних міжнародних заявках: WO 1998011111, WO 2006129623, WO 2008092231, WO 2009084693, WO 2009158404, WO 2010123975, WO 2011054843, WO 2011054844, WO 2011054845, WO 2011054846, WO 2011054848, WO 2011143651, WO 2011143660, WO 2011143669, WO 2011161031, WO 2012075383, WO 2012116170, WO 2012151512, WO 2012174487, WO 2013024104, WO 2013027168, WO 2013030150, WO 2013033268, WO 2013097601 і WO 2014164596.

Лікарські засоби на основі фталіміду, наприклад талідомід або леналідомід, зв'язуються з механізмом руйнування білків, наприклад церебллоном (CRBN; частина убіквітинлігазного комплексу E3). Це може сприяти набору двох факторів транскрипції (IKZF1 і IKZF3), які є суттєвими для прогресування захворювання, приводячи до викликаного ліками убіквітінування і деградації протеасом. Див., наприклад, Ito et al., Science, 327:1345-1350 (2010); і Winter et al., Science, 348:1376-1381 (2015).

Високоафінний VHL-ліганд, див. Bondeson et al., Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015), може рекрутувати білок-мішень до E3 убіквітинлігази, що приводить до індукованого лікарським засобом убіквітинування і руйнування. Див., наприклад, van Hagen et al., Nucleic Acids Research, 38:1922-1931 (2010); Buckley et al., J. Am. Chem. Soc. 134:4465-4468 (2012); Buckley et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51:11463-11467 (2012); Lipkowitz and Weissman, Nat. Rev. Cancer, 11:629-643 (2011); і Zengerle et al., ACS Chem. Biol. 10:1770-1777 (2015).

Існує постійна потреба в нових засобах, наприклад невеликих молекулах, для лікування раку і інших захворювань, що реагують на дерегуляцію активності бромодоменів BET і/або руйнування бромодоменвмісних білків BET.

Короткий виклад суті винаходу

В одному аспекті даний винахід надає сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, нижче, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, спільно іменовані як "Сполуки винаходу". Сполуки винаходу являють собою деструктори бромодоменвмісних білків BET і, таким чином, є корисними при лікуванні захворювань або станів, де руйнування бромодоменів BET, наприклад BRD2, BRD3, BRD4, BRD-t, або їх ізоформи або мутанта забезпечує користь.

В іншому аспекті даний винахід надає синтетичні проміжні сполуки, представлені формулою XIV або формулою XV, нижче, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, спільно іменовані як "Проміжні сполуки винаходу". Проміжні сполуки винаходу можуть бути використані для одержання деструкторів бромодоменвмісних білків BET з формулами I-XIII.

В іншому аспекті даний винахід надає спосіб лікування стану або захворювання шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу індивідууму, наприклад людині, що потребує цього. Захворювання або стан, що представляє інтерес, являє собою захворювання або стан, що піддається лікуванню шляхом руйнування бромодоменвмісних білків BET, наприклад рак, хронічне аутоімунне порушення, запальний стан, проліферативне порушення, сепсис або вірусна інфекція. Також надані способи запобігання проліферації небажаних проліферуючих клітин, наприклад при раку, у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу суб'єкту, що має ризик розвитку стану, який характеризується небажаними проліферуючими клітинами. У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу зменшують проліферацію небажаних клітин шляхом індукування апоптозу в цих клітинах.

В іншому аспекті даний винахід надає способи лікування пацієнта, що має рак, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу пацієнту, що потребує цього, де клітини пацієнта містять біомаркер, наприклад надекспресію MCL-1 (також називають як MCL1), надекспресію BCL-X_L або спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.

В іншому аспекті даний винахід надає способи зменшення бромодоменвмісного білка BET у клітині індивідуума, що потребує цього, які включають введення сполуки винаходу індивідууму.

В іншому аспекті даний винахід надає спосіб руйнування бромодоменвмісних білків BET у індивідуума, який включає введення індивідууму ефективної кількості щонайменше однієї сполуки винаходу.

В іншому аспекті даний винахід надає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку винаходу і ексципієнт і/або фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті даний винахід надає композицію, яка містить сполуку винаходу і ексципієнт і/або фармацевтично прийнятний носій, для застосування при лікуванні захворювань або станів, де руйнування бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь, наприклад раку.

В іншому аспекті даний винахід надає композицію, яка містить: (a) сполуку винаходу; (b) другий терапевтично активний засіб; і (c) необов'язково ексципієнт і/або фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті даний винахід надає сполуку винаходу для застосування в лікуванні захворювання або стану, що представляє інтерес, наприклад раку.

В іншому аспекті даний винахід надає використання сполуки винаходу для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або стану, що представляє інтерес, наприклад раку.

В іншому аспекті даний винахід стосується набору, який містить сполуку винаходу і, необов'язково, упаковану композицію, що містить другий терапевтичний засіб, корисний для лікування захворювання або стану, що представляє інтерес, і листок-вкладиш, що містить інструкції для застосування в лікуванні захворювання або стану, наприклад раку.

В іншому аспекті даний винахід надає способи одержання сполук винаходу.

Додаткові варіанти здійснення і переваги винаходу будуть частково викладені в описі, який представлений нижче, і будуть зрозумілі з опису або можуть бути вивчені при практичному використанні винаходу. Варіанти здійснення і переваги винаходу будуть реалізовані і досягнуті

за допомогою елементів і комбінацій, конкретно зазначених у прикладеній формулі винаходу.

Слід розуміти, що як попередній загальний опис, так і подальший докладний опис є ілюстративними і пояснювальними і не є обмежувачими опис, заявлений у формулі винаходу.

Докладний опис креслень

5 Фіг. 1 являє собою зображення, яке показує, що деструктори білків BET індують руйнування білків BET і апоптоз у лейкозних клітинах MOLM-13 (протягом 2 годин).

Фіг. 2 являє собою зображення, яке показує, що деструктори білків BET індують руйнування білків BET і апоптоз у лейкозних клітинах MOLM-13 (протягом 8 годин).

10 Фіг. 3 являє собою зображення, яке показує, що деструктори білків BET індують руйнування білків BET і апоптоз у клітинах раку молочної залози MDA-MB-231 (протягом 2 годин).

Фіг. 4 являє собою зображення, яке показує, що деструктори білків BET індують руйнування білків BET і апоптоз у клітинах раку молочної залози MDA-MB-231 (протягом 40 годин).

15 Фіг. 5 являє собою зображення, яке показує, що Спол. № 9 (10 мг/кг, внутрішньовенне введення) індує руйнування білків BET у пухлинній тканині MDA-MB-231 у мишей.

Фіг. 6 являє собою зображення, яке показує, що Спол. № 4 (5 мг/кг, внутрішньовенне введення) індує руйнування білків BET у пухлинній тканині MDA-MB-231 у мишей.

20 Фіг. 7 являє собою лінійний графік, який показує, що Спол. № 9 знижує ріст пухлини в моделі ксенотрансплантата MDA-MB-231 у мишей.

Фіг. 8 являє собою лінійний графік, який показує, що Спол. № 4 знижує ріст пухлини в моделі WHIM24 PDX у мишей.

Фіг. 9 являє собою лінійний графік, який показує, що Спол. № 4 знижує ріст пухлини в моделі ксенотрансплантата MDA-MB-453 у мишей.

25 Фіг. 10 являє собою лінійний графік, який показує, що Спол. №№ 4 і 6 знижують ріст пухлини в моделі ксенотрансплантата MDA-MB-231 у мишей.

Фіг. 11 являє собою лінійний графік, який показує, що Спол. №№ 4 і 6 знижують ріст пухлини в моделі ксенотрансплантата MDA-MB-468 у мишей.

30 Фіг. 12 являє собою стовпчастий графік, який показує, що Спол. № 4 індує апоптоз у клітинних лініях тричі негативного раку молочної залози (TNBC).

Фіг. 13 являє собою зображення, яке показує, що Спол. № 4 індує понижувальну регуляцію білка MCL1 у клітинах MDA-MB-468.

Фіг. 14 являє собою стовпчастий графік, який показує, що низькомолекулярні інгібітори BCL-X_L підсилюють індукцію апоптозу за допомогою Спол. № 4 у клітинах MDA-MB-468.

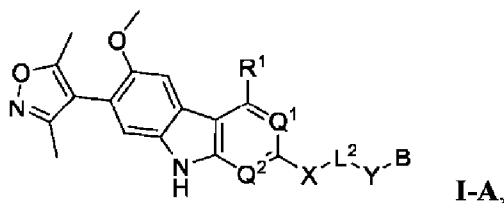
35 Фіг. 15 являє собою стовпчастий графік, який показує, що BM-1197 підсилює індукцію апоптозу за допомогою Спол. № 4 у клітинах MDA-MB-213.

Фіг. 16 являє собою стовпчастий графік, який показує, що BM-1197 підсилює індукцію апоптозу за допомогою Спол. № 4 у клітинах MDA-MB-453.

Докладний опис винаходу

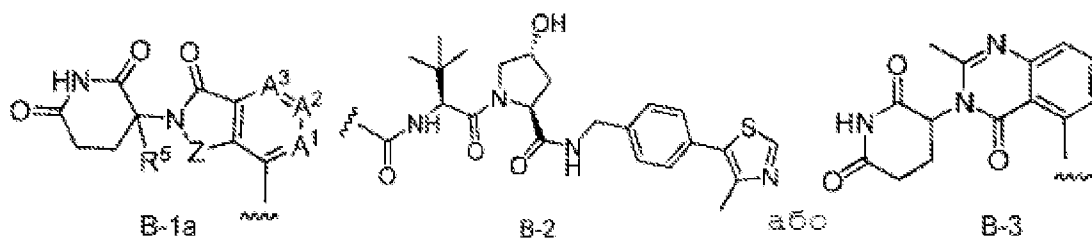
40 Сполуки винаходу руйнують бромодоменвмісні білки BET.

В одному варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

45 В являє собою моновалентний радикал ліганду для білка E3 убіквітинлігаза, наприклад В являє собою:



R¹ вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і -N(H)R³;

Q¹ являє собою =CH- і Q² являє собою -N=; або

Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -CH=; або

Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -N=;

R³ вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

X вибраний із групи, що складається з -C(=O)N(R^{2a})-, -CH₂N(R^{2b})-, -CH₂O-, -N(R^{2c})-, -O- і -CH₂-;

де атом азоту з -C(=O)N(R^{2a})- і -CH₂N(R^{2b})- приєднаний до L², і атом кисню з -CH₂O- приєднаний до L²;

L² вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу, -A⁴-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n- і -(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-;

A⁴ вибраний із групи, що складається з 5-членного гетероариленілу і 6-членного гетероариленілу; або

A⁴ відсутній;

W вибраний із групи, що складається з феніленілу, 5-членного гетероариленілу, 6-членного гетероариленілу, гетероцикленілу і циклоалкіленілу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

u має значення 0, 1, 2 або 3;

v має значення 1, 2, 3 або 4;

Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -CH₂-, -O-, -N(R^{2d})-, -C(=O)N(R^{2e})-, -N(R^{2f})C(=O)CH₂O- і -N(R^{2g})C(=O)CH₂N(R^{2h})-; або

Y відсутній;

де атом азоту карбоксаміду в -N(R^{2f})C(=O)CH₂O- і -N(R^{2g})C(=O)CH₂N(R^{2h})- і атом вуглецю в -C(=O)N(R^{2c})- приєднаний до L²;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f}, R^{2g} і R^{2h}, кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C₁₋₄-алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з -CH₂ і -C(=O)-; і

R⁵ вибраний із групи, що складається з водню, метилу і фтору;

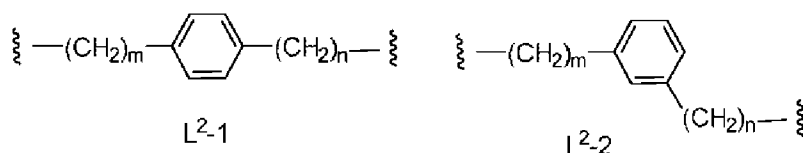
A¹ вибраний із групи, що складається з -C(R^{16a})= і -N=;

A² вибраний із групи, що складається з -C(R^{16b})= і -N=;

A³ вибраний із групи, що складається з -C(R^{16c})= і -N=;

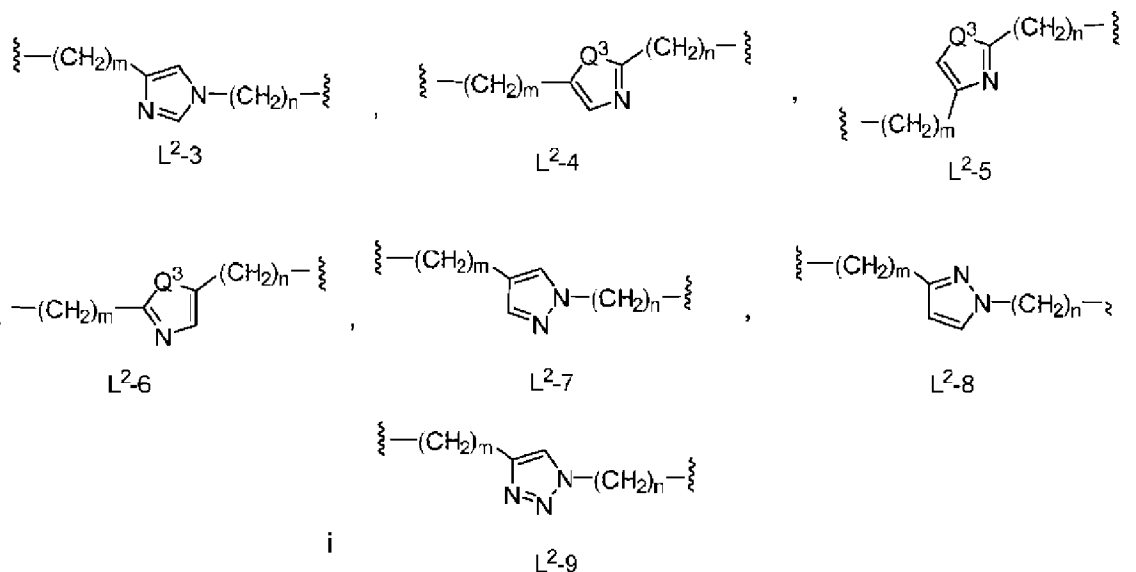
за умови, що Y відсутній, коли B являє собою B-2.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



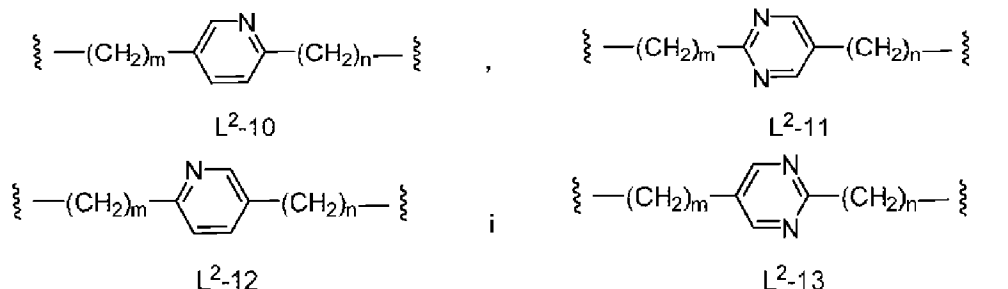
В іншому варіанті здійснення, m має значення 0. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3, 4 або 5. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-1. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-2.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



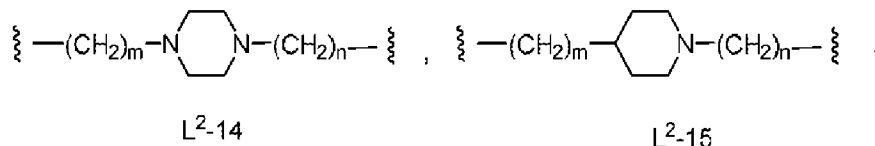
Q³ вибраний із групи, що складається з -O-, -S- і -N(R⁶)-; і R⁶ вибраний із групи, що складається з водню і C₁₋₄-алкілу. В іншому варіанті здійснення, m має значення 0. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3, 4 або 5. В іншому варіанті здійснення, n має значення 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻³. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁴. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁵. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁶. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁷. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁸. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻⁹.

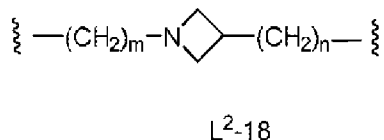
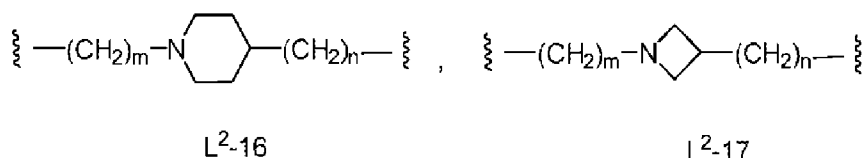
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



В іншому варіанті здійснення, m має значення 0. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3, 4 або 5. В іншому варіанті здійснення, n має значення 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻¹⁰. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻¹¹. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻¹². В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²⁻¹³.

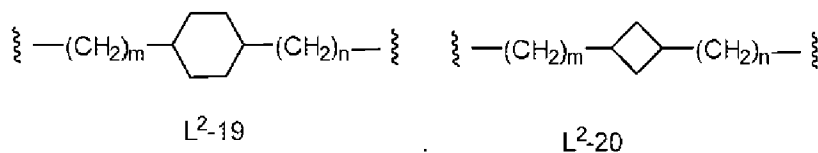
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:





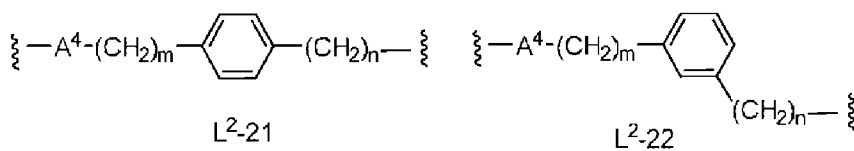
В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, p має значення 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -14. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -15. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -16. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -17. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -18.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L^2 вибраний із групи, що складається з:



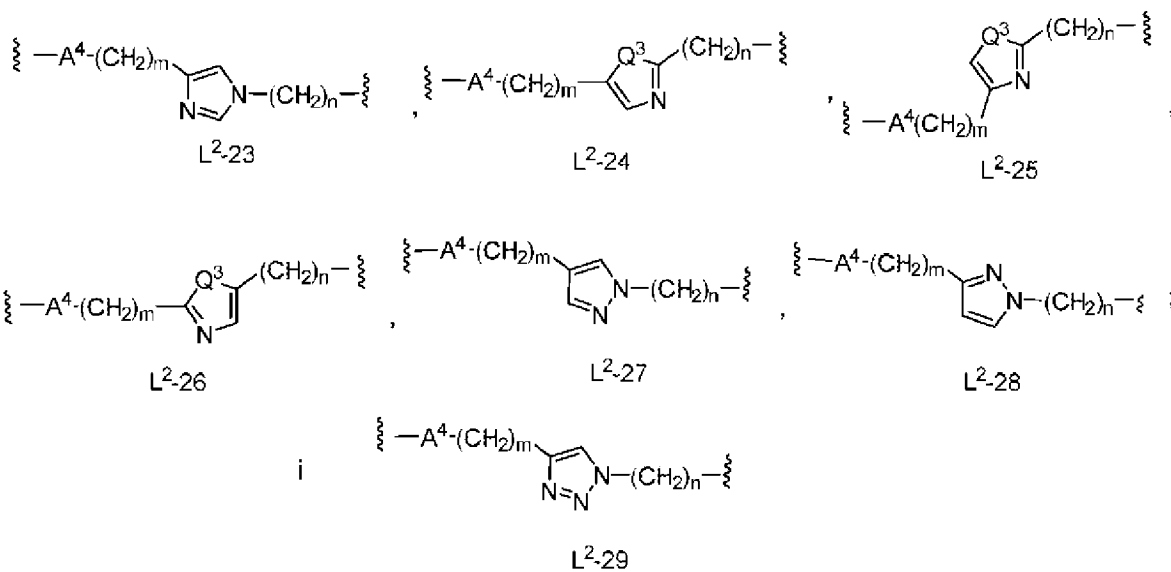
В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, p має значення 1 або 2. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^{2-19} . В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^{2-20} .

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L^2 вибраний із групи, що складається з:



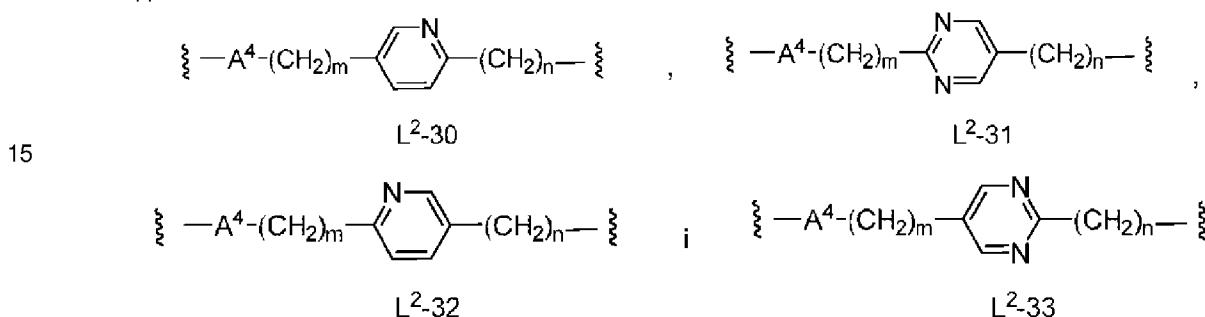
В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3, 4 або 5. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -21. В іншому варіанті здійснення, L^2 являє собою L^2 -22. В іншому варіанті здійснення, A^4 являє собою 5-членний гетероариленил. В іншому варіанті здійснення, A^4 являє собою 6-членний гетероариленил.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L^2 вибраний із групи, що складається з:



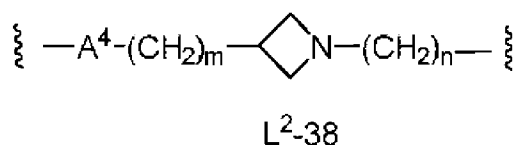
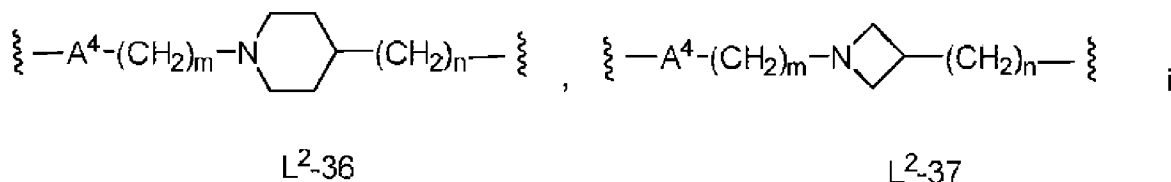
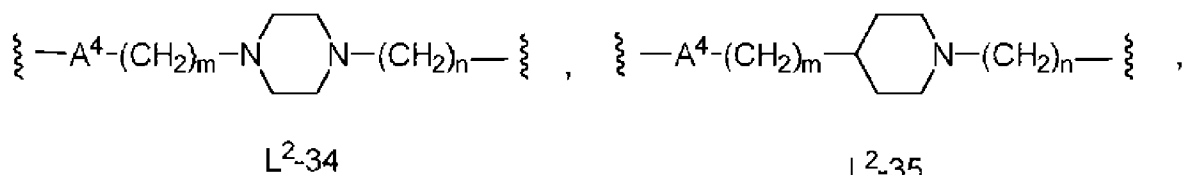
5 Q^3 вибраний із групи, що складається з -O-, -S- і -N(R⁶)-; і R⁶ вибраний із групи, що складається з водню і C₁₋₄-алкілу. В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-23. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-24. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-25. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-26. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-27. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-28. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-29. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 5-членний гетероариленіл. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 6-членний гетероариленіл.

10 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



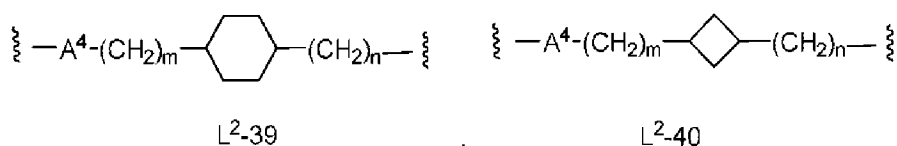
20 В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-30. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-31. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-32. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-33. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 5-членний гетероариленіл. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 6-членний гетероариленіл.

25 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-34. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-35. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-36. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-37. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-38. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 5-членний гетероариленіл. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 6-членний гетероариленіл.

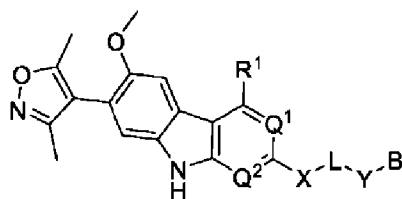
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де L² вибраний із групи, що складається з:



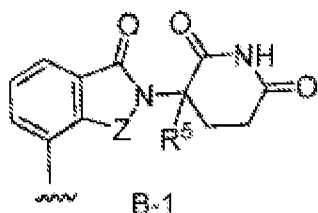
В іншому варіанті здійснення, m має значення 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 1 або 2. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-39. В іншому варіанті здійснення, L² являє собою L²-40. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 5-членний гетероариленіл. В іншому варіанті здійснення, A⁴ являє собою 6-членний гетероариленіл.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, і їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де B являє собою B-1a. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-2. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-3.

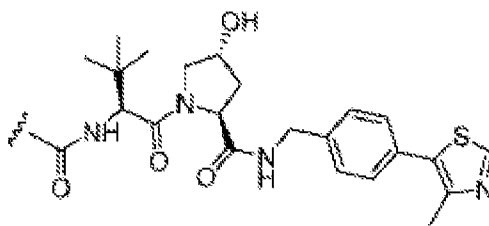
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:
В вибраний із групи, що складається з:



i



;

R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-N(H)R^3$;

5 Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$;

R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

10 X вибраний із групи, що складається з $-C(=O)N(R^{2a})-$, $-CH_2N(R^{2b})-$, $-CH_2O-$, $-N(R^{2c})-$, $-O-$ і $-CH_2-$;

де атом азоту з $-C(=O)N(R^{2a})-$ і $-CH_2N(R^{2b})-$ приєднаний до L , і атом кисню з $-CH_2O-$ приєднаний до L ;

L вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

15 W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного феноліленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероариліленілу і необов'язково заміщеного 6-членного гетероариліленілу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

20 Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2d})-$, $-C(=O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$; або

Y відсутній, тобто B безпосередньо приєднаний до L ;

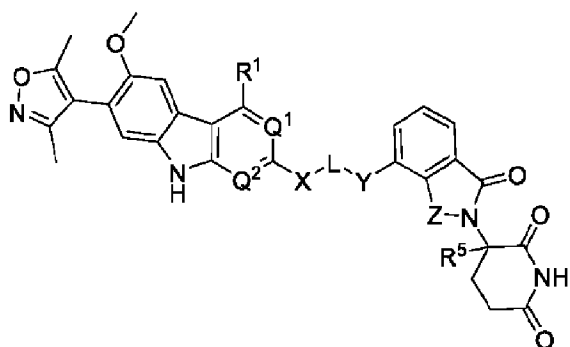
де атом азоту карбоксаміду в $-N(R^{2g})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$ і атом вуглецю в $-C(=O)N(R^{2e})-$ приєднаний до L ;

25 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з $-CH_2$ і $-C(=O)-$; і

R^5 вибраний із групи, що складається з водню, метилу і фтору, за умови, що Y відсутній, коли B являє собою $B-2$.

30 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою II:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-N(H)R^3$;

35 Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$;

R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

40 X вибраний із групи, що складається з $-C(=O)N(R^{2a})-$, $-CH_2N(R^{2b})-$, $-CH_2O-$, $-N(R^{2c})-$, $-O-$ і $-CH_2-$

;

де атом азоту з $-C(=O)N(R^{2a})-$ і $-CH_2N(R^{2b})-$ приєднаний до L, і атом кисню з $-CH_2O-$ приєднаний до L;

L вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

5 W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного феніленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероариленілу і необов'язково заміщеного 6-членного гетероариленілу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

10 Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2d})-$, $-C(=O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$; або

Y відсутній;

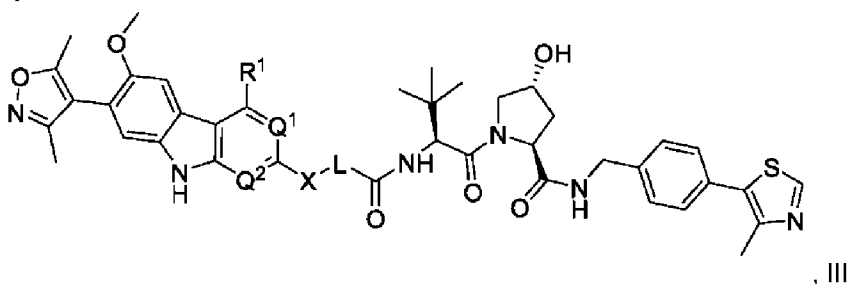
де атом азоту карбоксаміду в $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$ і атом вуглецю в $-C(=O)N(R^{2f})-$ приєднаний до L;

15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з $-CH_2$ і $-C(=O)-$; і

R^5 вибраний із групи, що складається з водню, метилу і фтору.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені 20 формулою III:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-N(H)R^3$;

25 Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$;

R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

30 X вибраний із групи, що складається з $-C(=O)N(R^{2a})-$, $-CH_2N(R^{2b})-$, $-CH_2O-$, $-N(R^{2c})-$, $-O-$ і $-CH_2-$;

де атом азоту з $-C(=O)N(R^{2a})-$ і $-CH_2N(R^{2b})-$ приєднаний до L, і атом кисню з $-CH_2O-$ приєднаний до L;

L вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

35 W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного феніленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероариленілу і необов'язково заміщеного 6-членного гетероариленілу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8; і

40 R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-A або I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-A або I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-A або I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$.

50 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-A або I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де X вибраний із групи, що складається з $-C(=O)N(H)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, I або II, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)CH_2O-$ і $-N(H)C(=O)CH_2N(H)-$. В іншому варіанті здійснення, Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(H)-$ і $-C(=O)N(H)-$. В іншому варіанті здійснення, Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-O-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою I-A, I або II, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою C_{1-12} -алкіленіл.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ і $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою 3-20-членний гетероалкіленіл.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

L вибраний із групи, що складається з $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ і $-(CH_2)_rO-(CH_2)_sO-(CH_2)_t-$;

o має значення 2 або 3;

p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

q має значення 2 або 3;

r має значення 2, 3 або 4;

s має значення 3, 4 або 5; і

t має значення 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з

$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ і

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$.

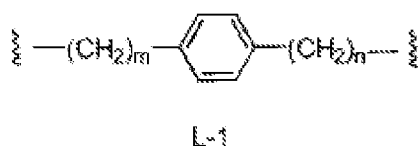
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$. В іншому варіанті здійснення, m має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де W являє собою феніленіл.

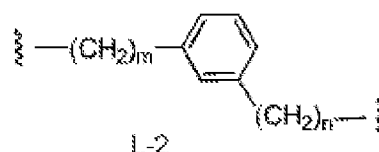
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де W являє собою 5-членний гетероариленіл.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де W являє собою 6-членний гетероариленіл.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з:



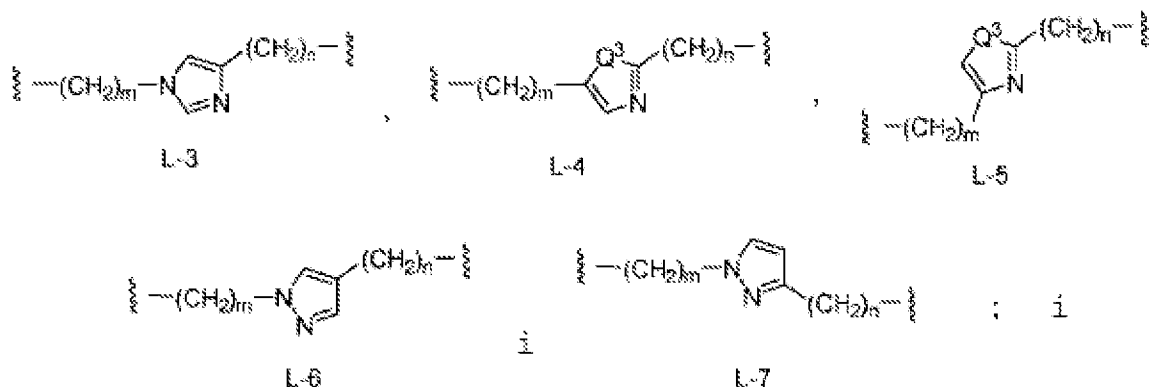
і



В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-

якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

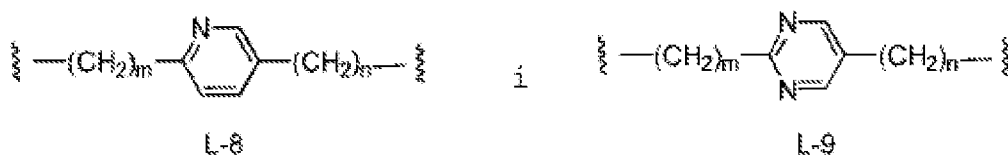
Л вибраний із групи, що складається з:



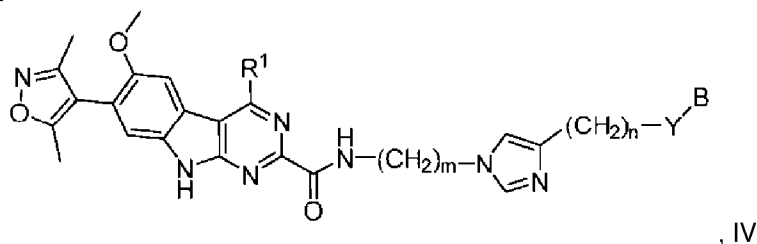
Q³ вибраний із групи, що складається з -O-, -S- і -N(R⁶)-; і

5 R⁶ вибраний із групи, що складається з водню і C₁₋₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення сполуки виходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-III, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з:



10 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IV:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

У вибраний із групи, що складається з $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-CH}_2\text{-}$ і -N(H)- ; або

У відсутній;

m має значення 1, 2 або 3;

n має значення 0, 1, 2, 3 або 4; i

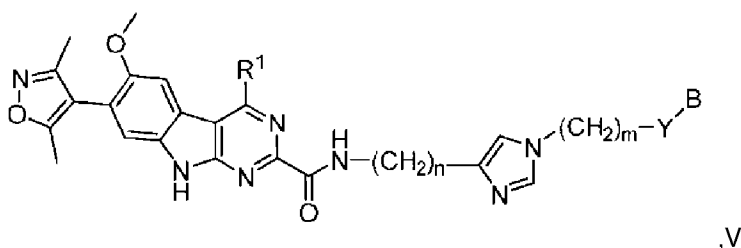
B, R^1, R^5 і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1, В-2 або В-3. В іншому варіанті здійснення, В являє собою В-1а.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

25 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою V:



і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

m має значення 0, 1 або 2;

5 n має значення 0, 1, 2 або 3; і

B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

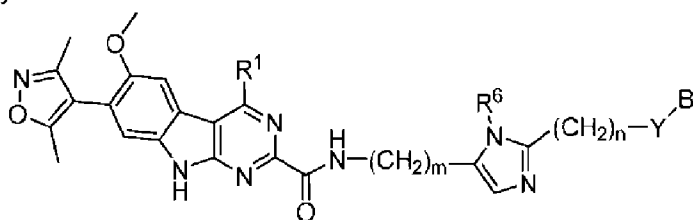
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою V, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3.

В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

10 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою V, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою V, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

15 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VI:



, VI

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

20 Y відсутній;

R⁶ вибраний із групи, що складається з водню і метилу;

m має значення 0, 1, 2 або 3;

n має значення 1, 2 або 3; і

B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

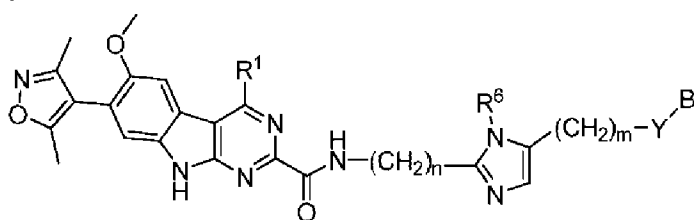
25 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний

30 із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VII:



, VII

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

R⁶ вибраний із групи, що складається з водню і метилу;

40 m має значення 0, 1, 2 або 3;

n має значення 1, 2 або 3; і

B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3.

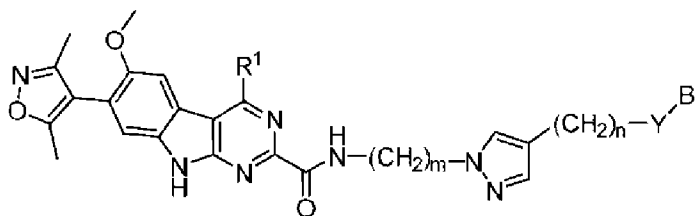
45 В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені

формулою VII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VIII:



, VIII

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

m має значення 1, 2 або 3;

n має значення 0, 1, 2, 3 або 4; і

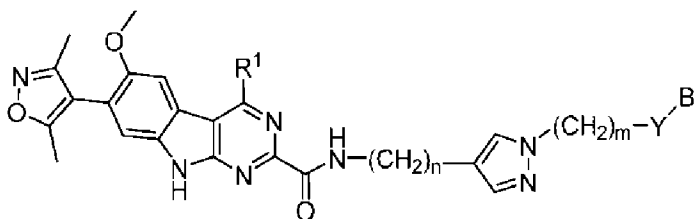
B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1, В-2 або В-3. В іншому варіанті здійснення, В являє собою В-1а.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою VIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IX:



, IX

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

m має значення 0, 1 або 2;

n має значення 0, 1, 2 або 3; і

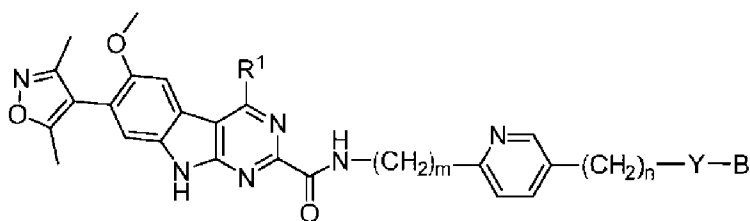
B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IX, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1, В-2 або В-3. В іншому варіанті здійснення, В являє собою В-1а.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IX, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою IX, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою В-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою X:



, X

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

5 m має значення 0, 1 або 2;

n має значення 0, 1, 2 або 3; і

B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

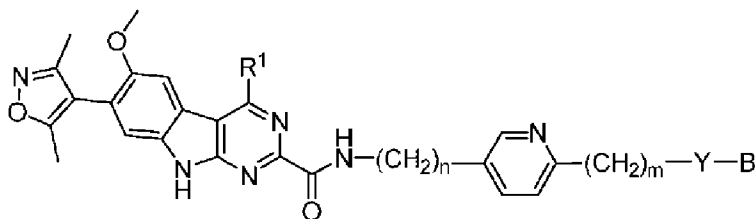
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою X, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3.

10 В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою X, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

15 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою X, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XI:



, XI

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

20 Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

m має значення 0, 1 або 2;

n має значення 0, 1, 2 або 3; і

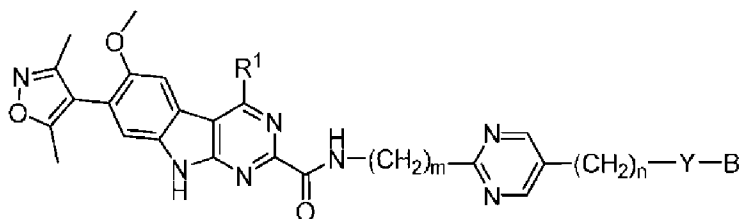
B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

25 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

30 В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XII:



, XII

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$; або

Y відсутній;

35

m має значення 0, 1 або 2;

n має значення 0, 1, 2 або 3; i

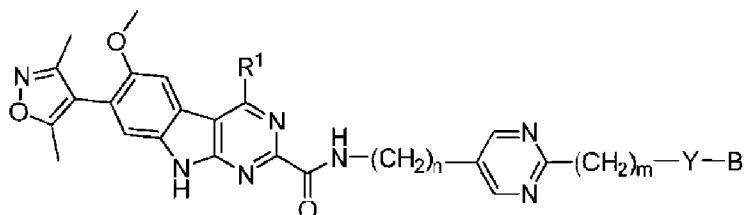
B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -CH₂- і -N(H)-.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIII:



, XIII

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -CH₂- і -N(H)-; або Y відсутній;

m має значення 0, 1 або 2;

n має значення 0, 1, 2 або 3; i

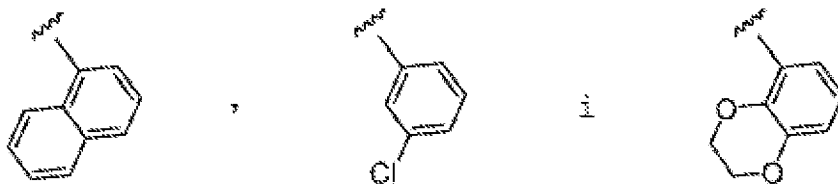
B, R¹, R⁵ і Z мають значення, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1, B-2 або B-3. В іншому варіанті здійснення, B являє собою B-1a.

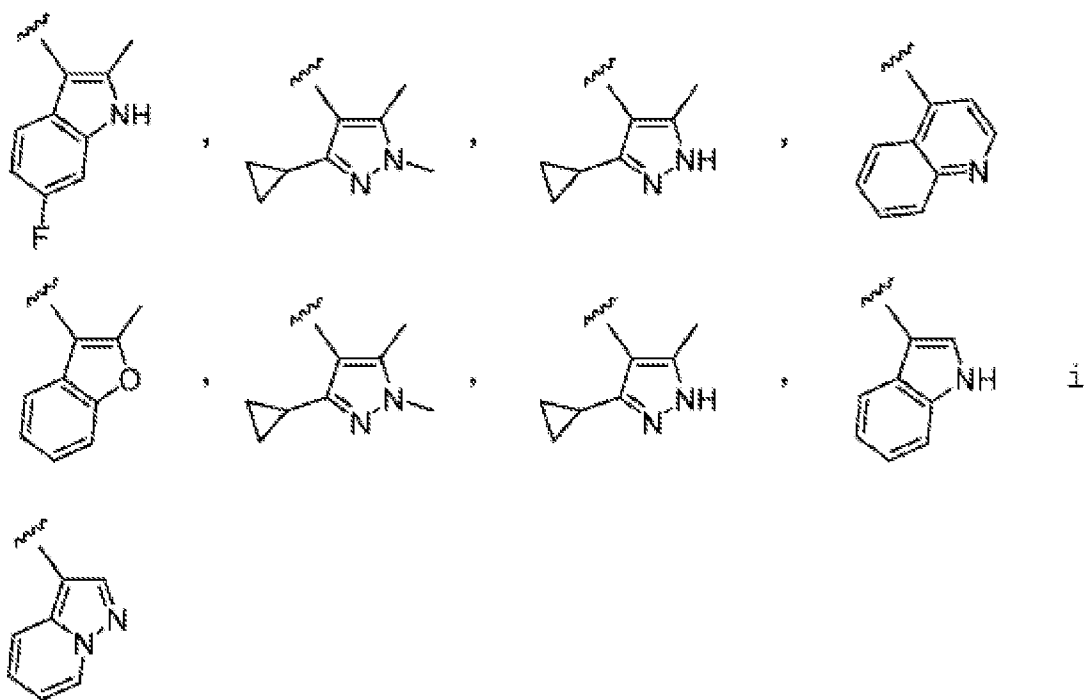
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-1 і Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -CH₂- і -N(H)-.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де B являє собою B-2 і Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R¹ являє собою необов'язково заміщений арил. В іншому варіанті здійснення, R¹ вибраний із групи, що складається з:

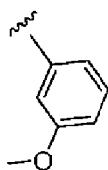


В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R¹ являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В іншому варіанті здійснення, R¹ вибраний із групи, що складається з:

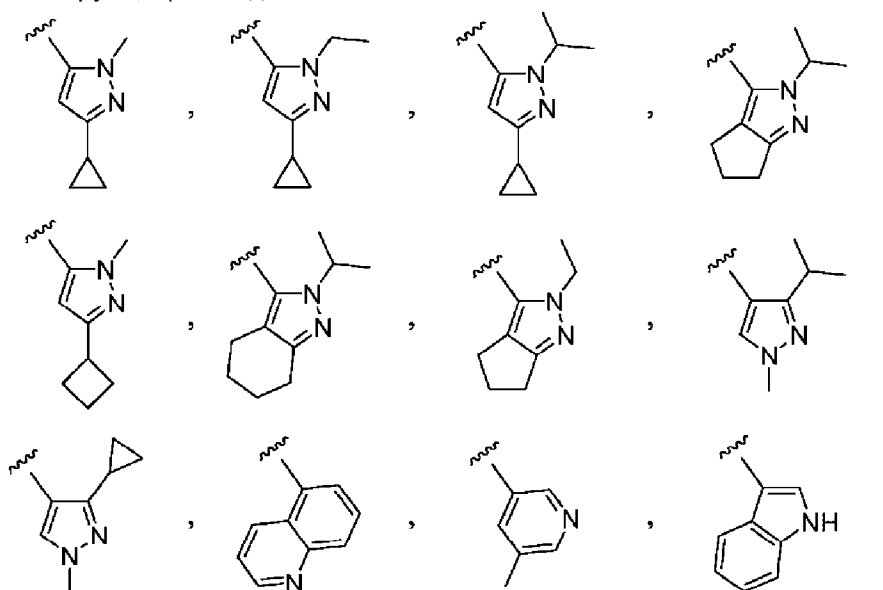


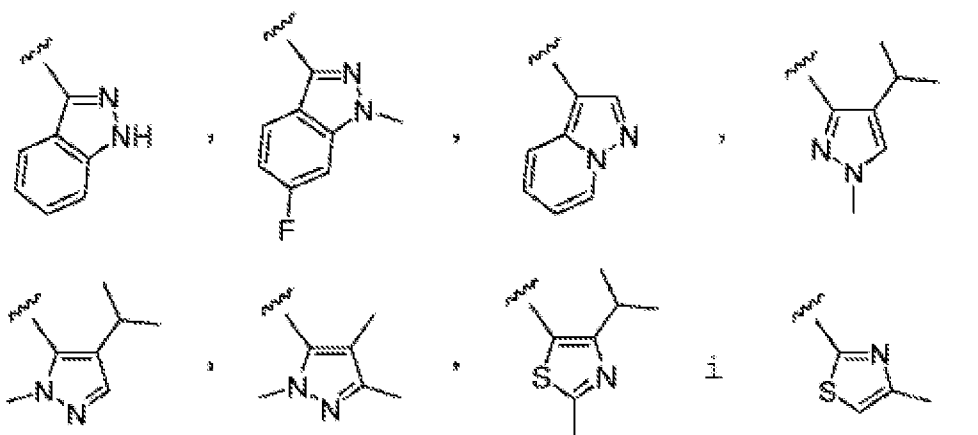
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою $-N(H)R^3$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою $-N(H)R^3$ і R^3 являє собою необов'язково заміщений арил. В іншому варіанті здійснення, R^3 являє собою:

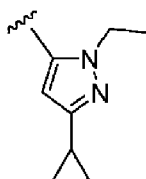


В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою $-N(H)R^3$ і R^3 являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В іншому варіанті здійснення, R^3 вибраний із групи, що складається з:





В іншому варіанті здійснення, R^3 являє собою:



В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I, II або IV-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою B-1 і Z являє собою $-CH_2-$.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I, II або IV-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою B-1 і Z являє собою $-C(=O)-$.

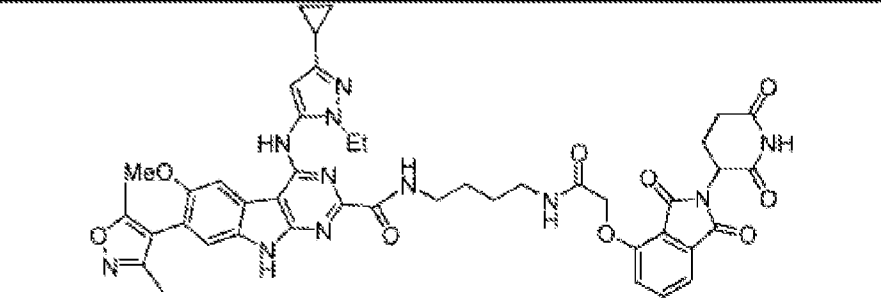
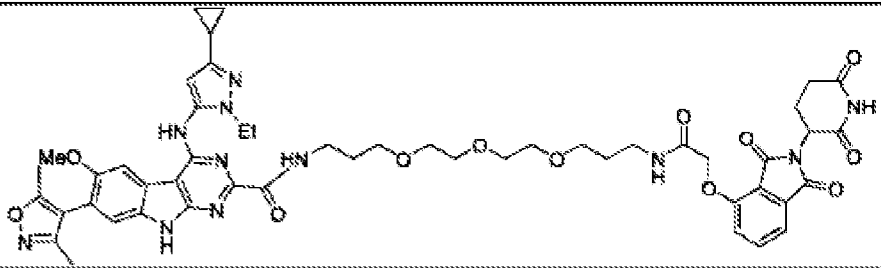
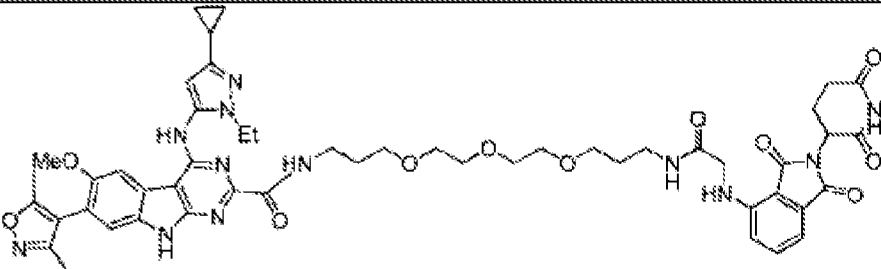
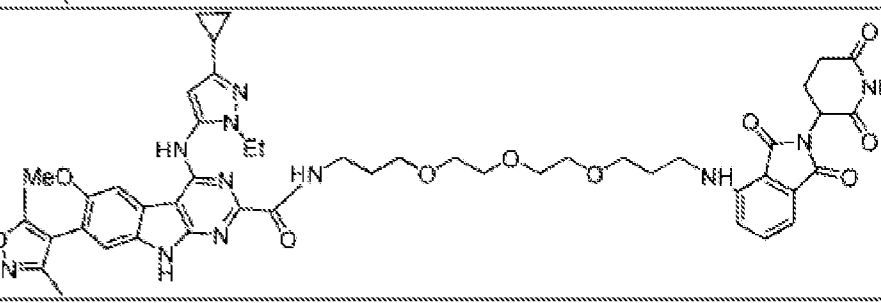
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I, II або IV-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою B-1 і R^5 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I, II або IV-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою B-1a. В іншому варіанті здійснення, A^1 являє собою $-C(R^{16a})=$ і R^{16a} вибраний із групи, що складається з водню і галогену. В іншому варіанті здійснення, A^2 являє собою $-C(R^{16b})=$ і R^{16b} вибраний із групи, що складається з водню і галогену. В іншому варіанті здійснення, A^3 являє собою $-C(R^{16c})=$ і R^{16c} вибраний із групи, що складається з водню і галогену. В іншому варіанті здійснення, A^1 являє собою $-N=$, A^2 являє собою $-C(R^{16b})=$ і A^3 являє собою $-C(R^{16c})=$. В іншому варіанті здійснення, A^1 являє собою $-C(R^{16a})=$, A^2 являє собою $-N=$ і A^3 являє собою $-C(R^{16c})=$. В іншому варіанті здійснення, A^1 являє собою $-C(R^{16a})=$, A^2 являє собою $-C(R^{16b})=$ і A^3 являє собою $-N=$. В іншому варіанті здійснення, Z являє собою $-CH_2-$. В іншому варіанті здійснення, Z являє собою $-C(=O)-$. В іншому варіанті здійснення, R^5 являє собою водень.

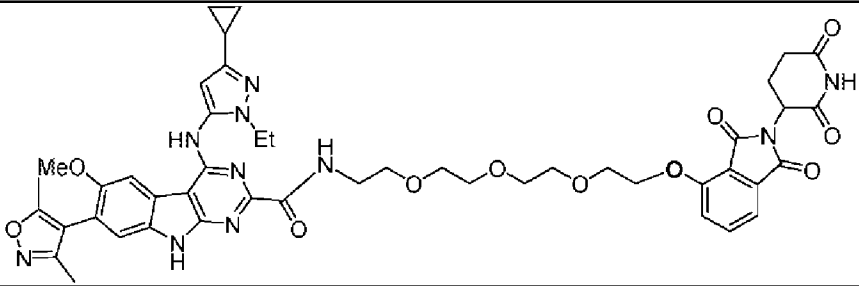
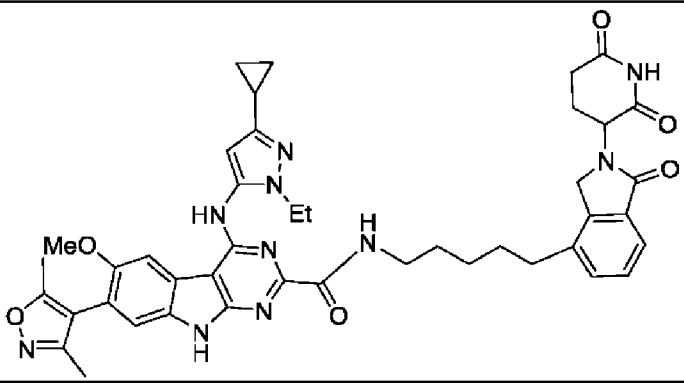
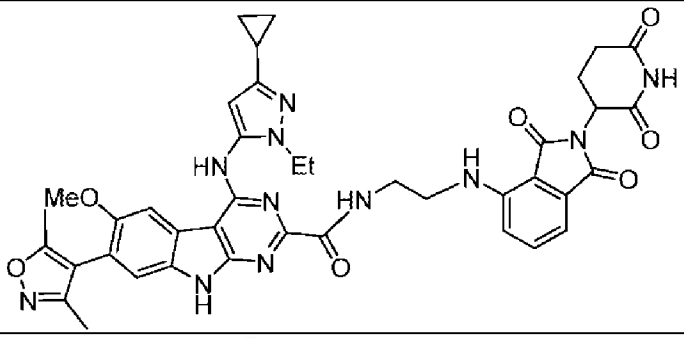
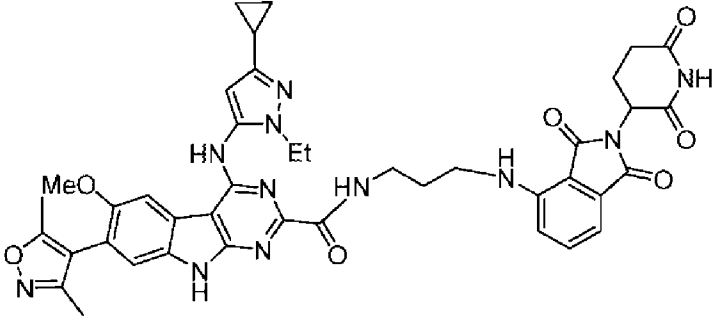
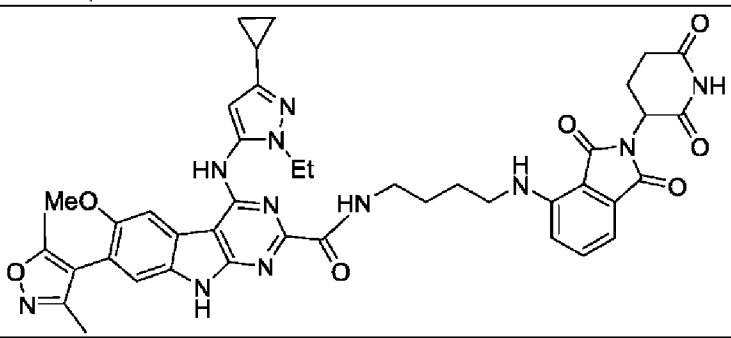
В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул I, II або IV-XIII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де В являє собою B-3.

В іншому варіанті здійснення, сполуки винаходу являють собою сполуки з таблиці 1 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

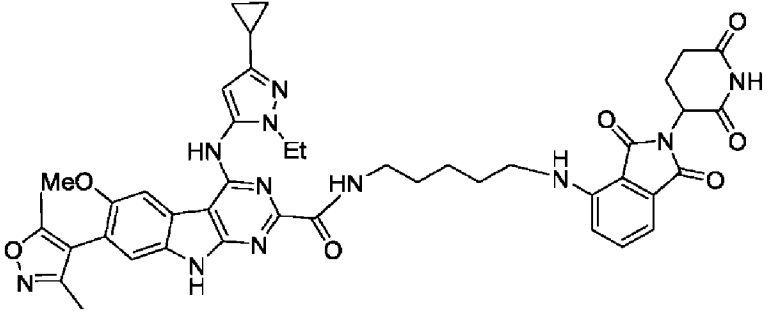
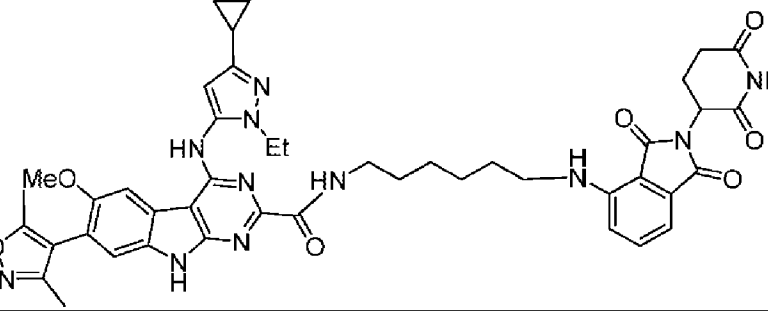
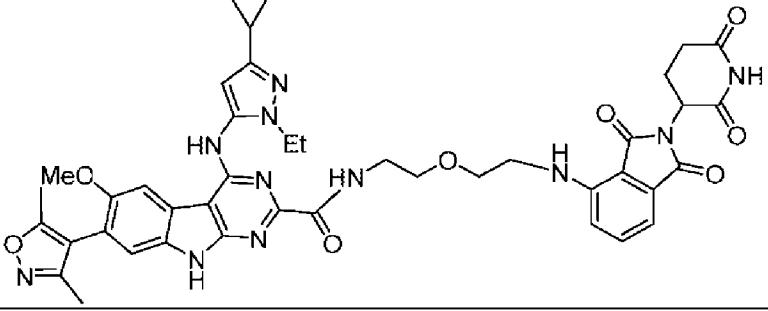
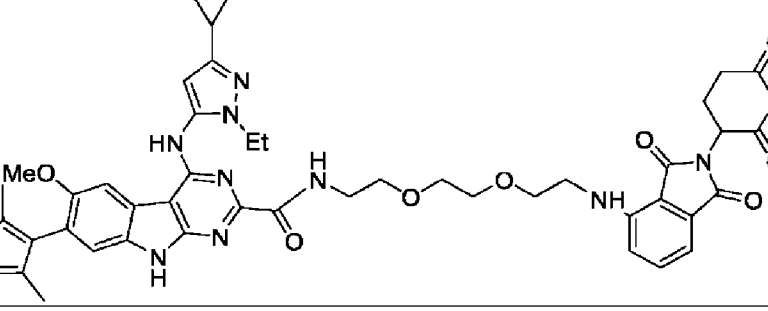
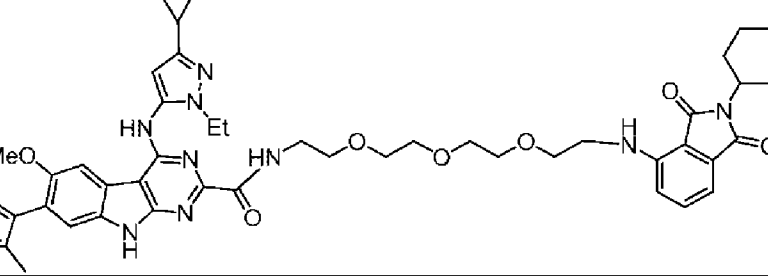
Таблица 1

Спол. №	Структура
1	
2	
3	
4	

Продовження таблиці 1

5	
6	
7	
8	
9	

Продовження таблиці 1

10	
11	
12	
13	
14	

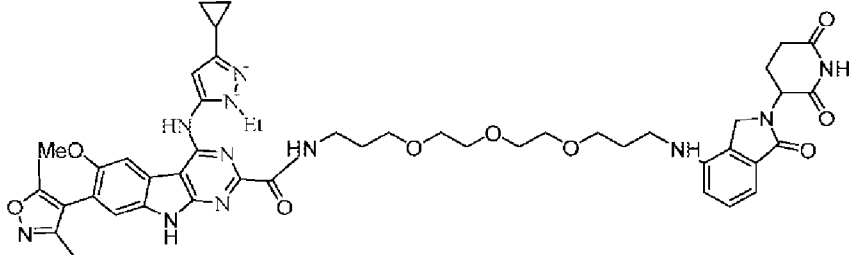
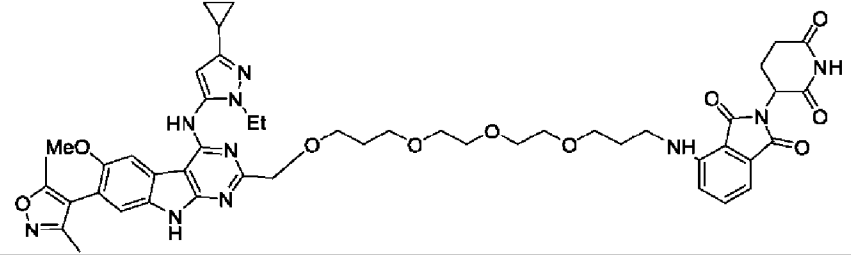
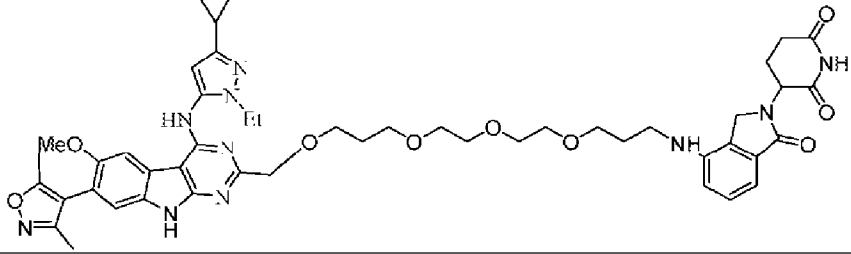
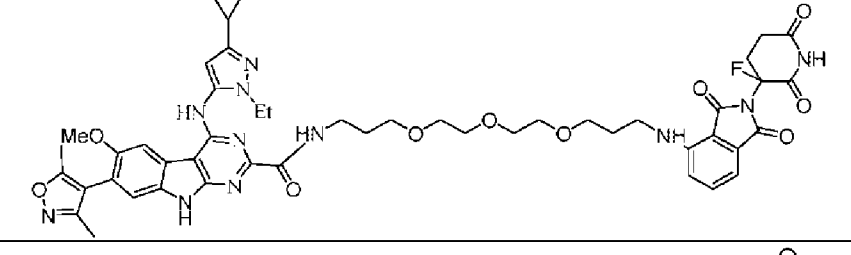
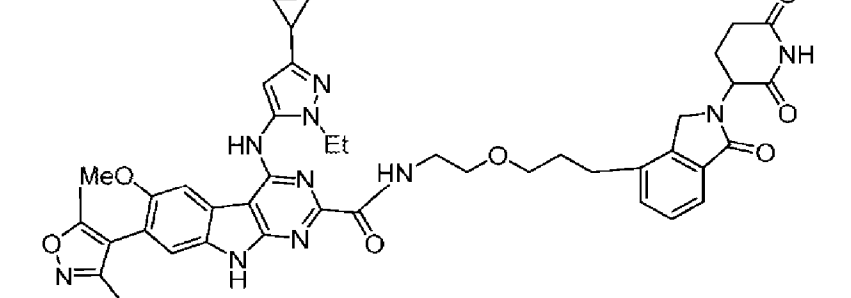
Продовження таблиці 1

15	
16	
17	
18	
19	

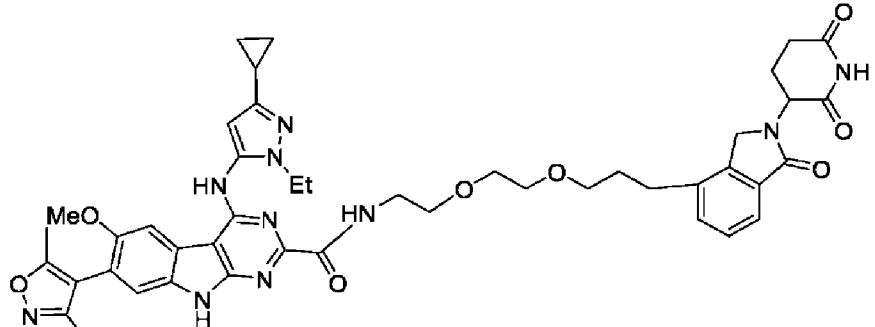
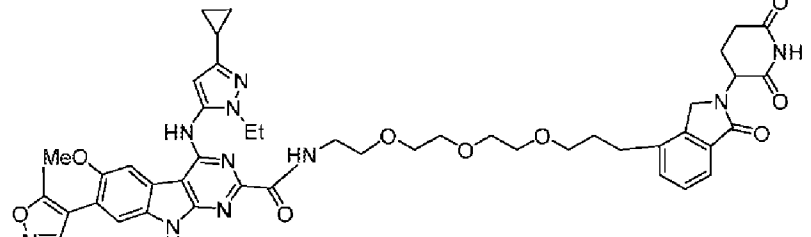
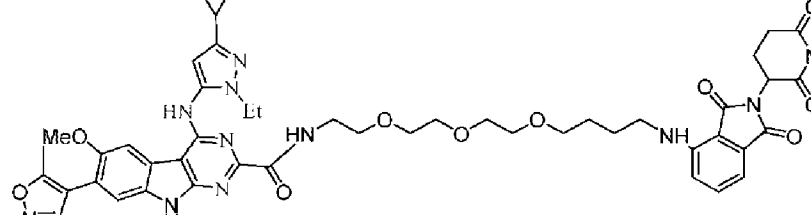
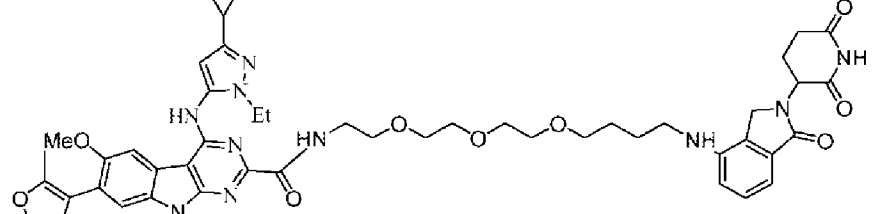
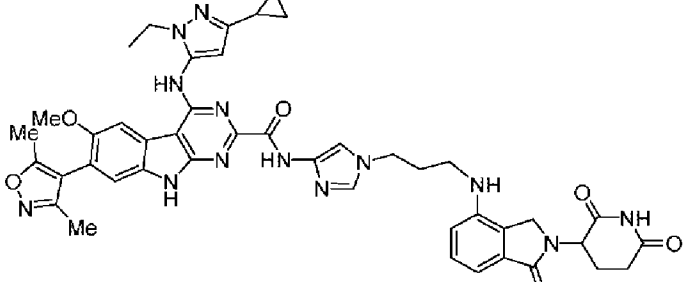
Продовження таблиці 1

20	
21	
22	
23	
24	
25	

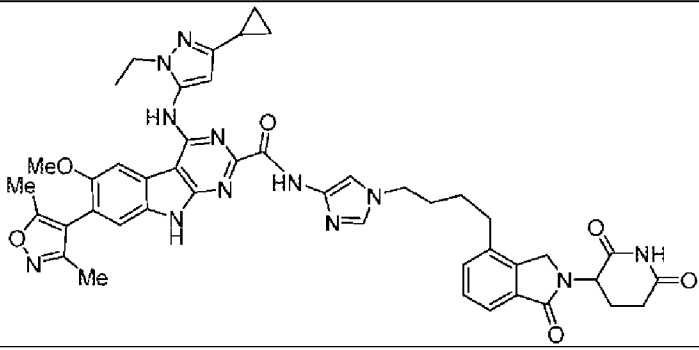
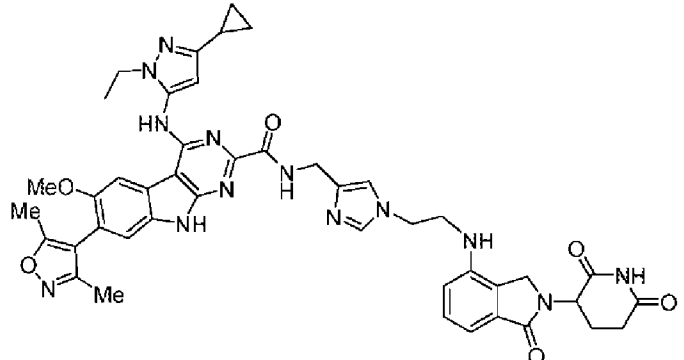
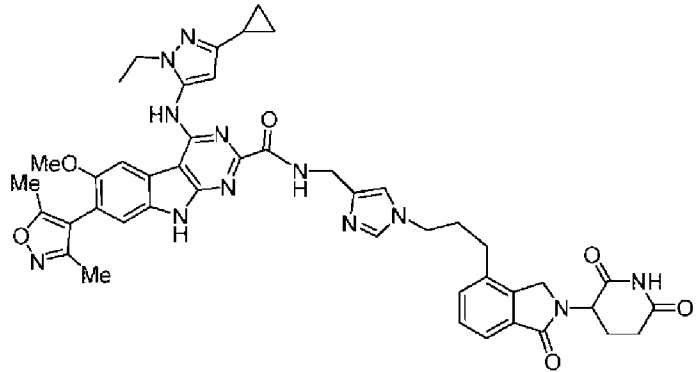
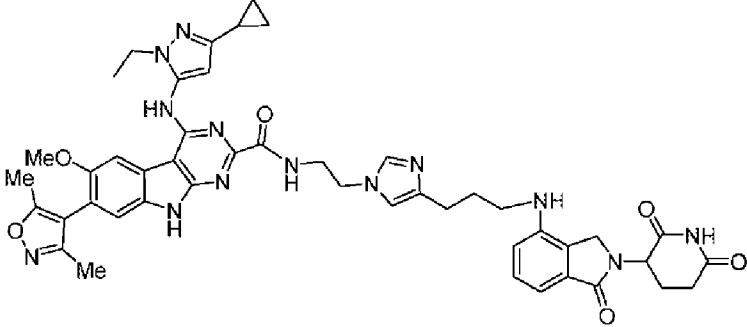
Продовження таблиці 1

26	
27	
28	
29	
30	

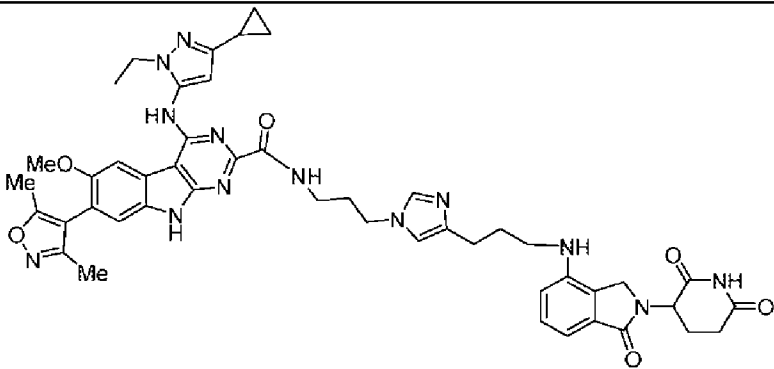
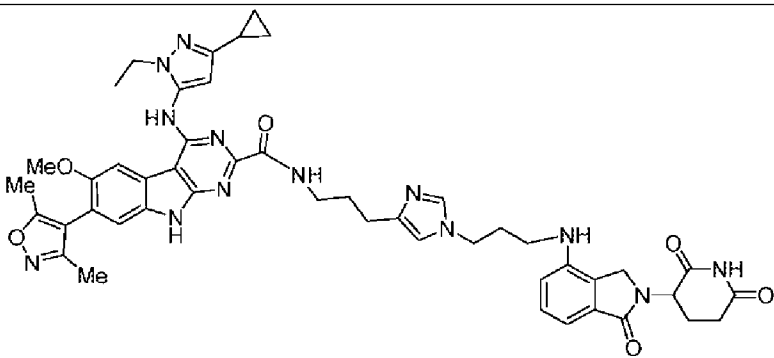
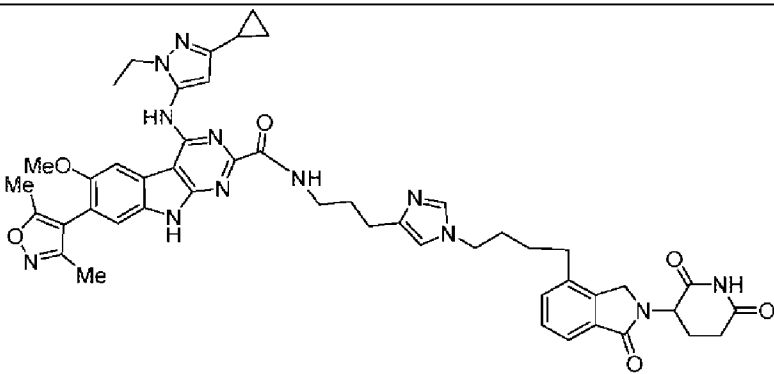
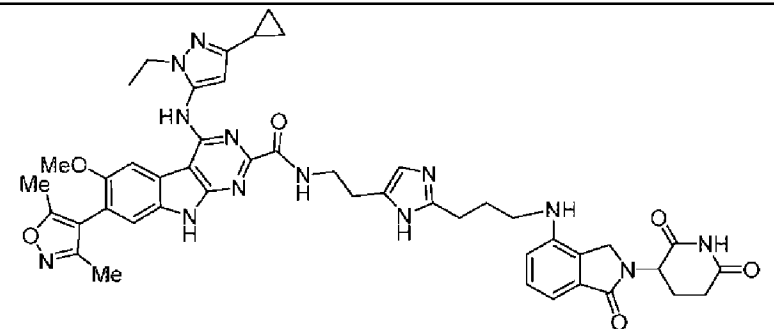
Продовження таблиці 1

31	
32	
33	
34	
35	

Продовження таблиці 1

36	
37	
38	
39	

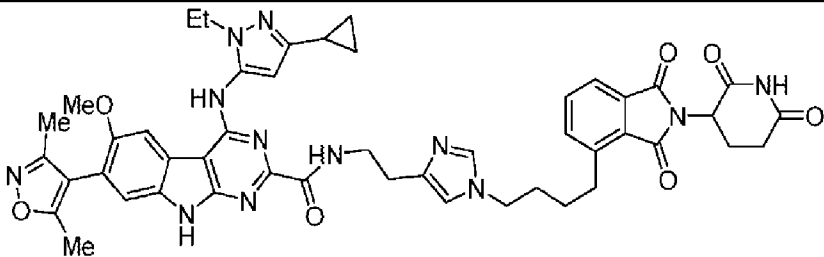
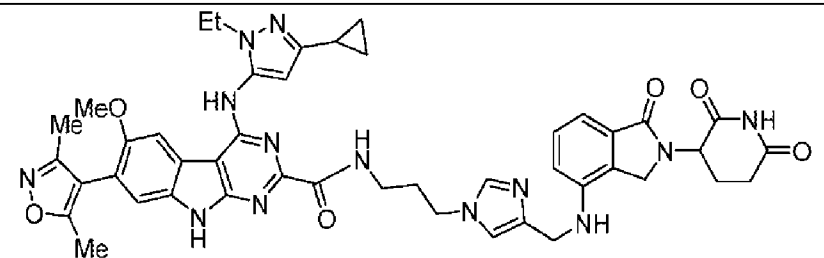
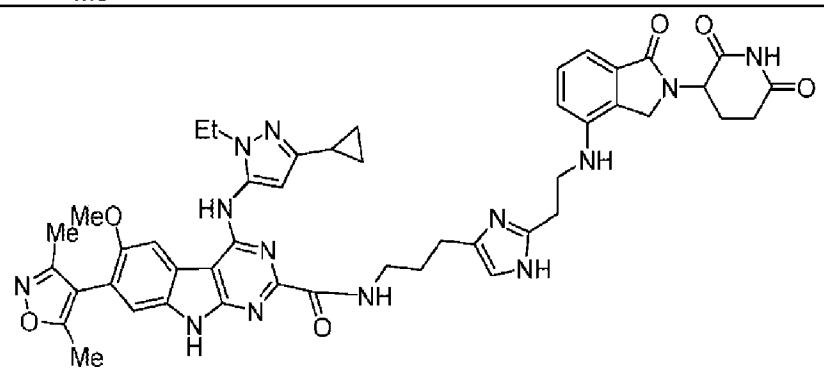
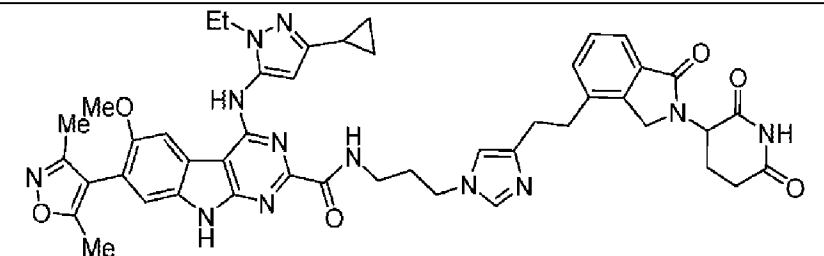
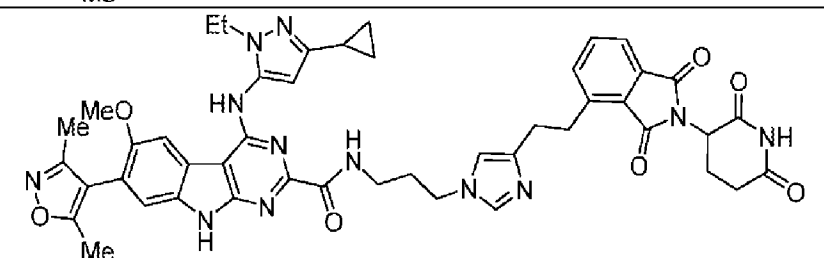
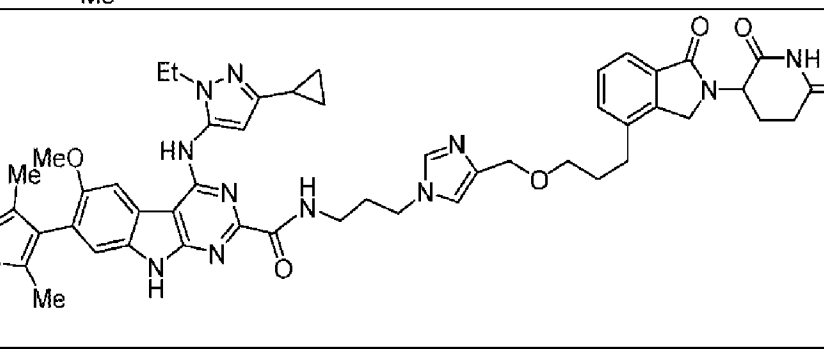
Продовження таблиці 1

40	
41	
42	
43	

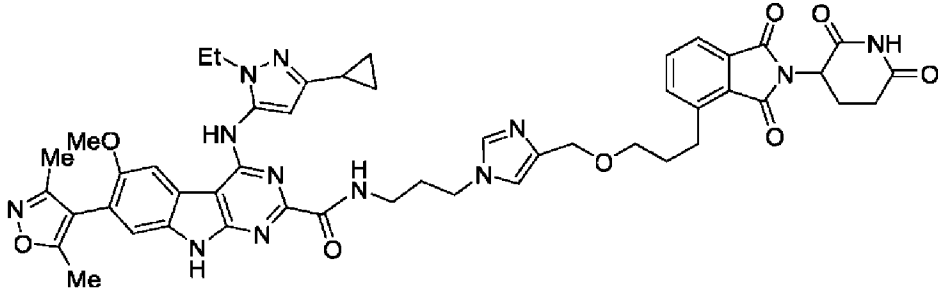
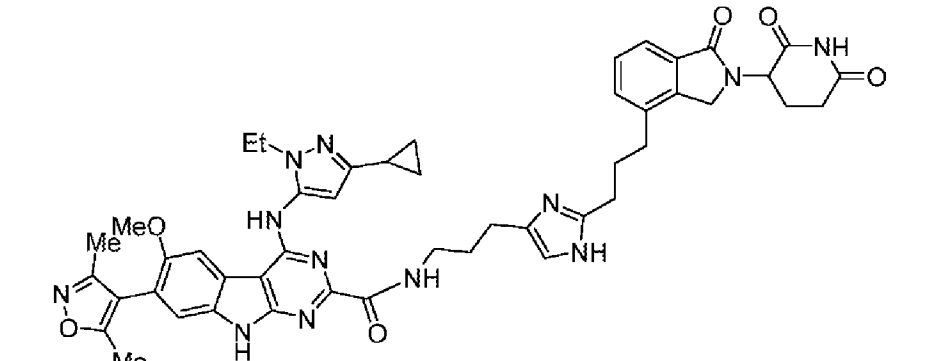
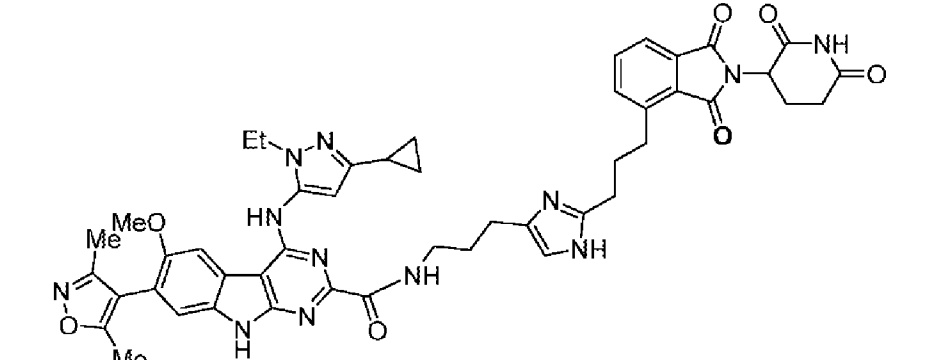
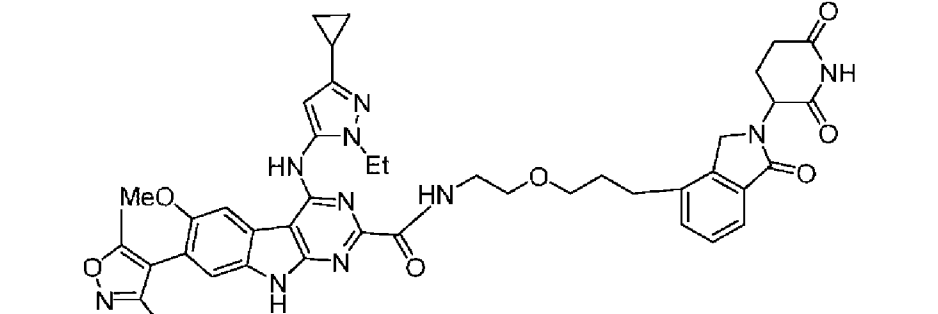
Продовження таблиці 1

44	
45	
46	
47	
48	
49	

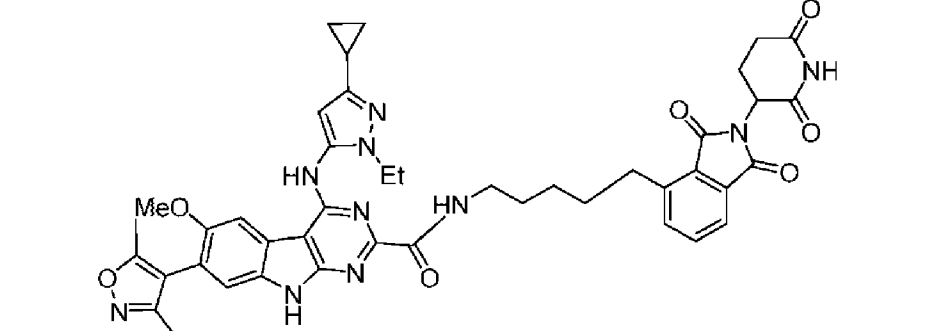
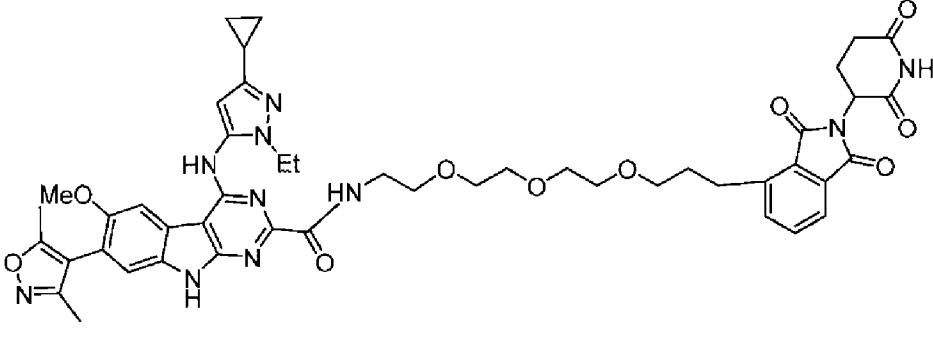
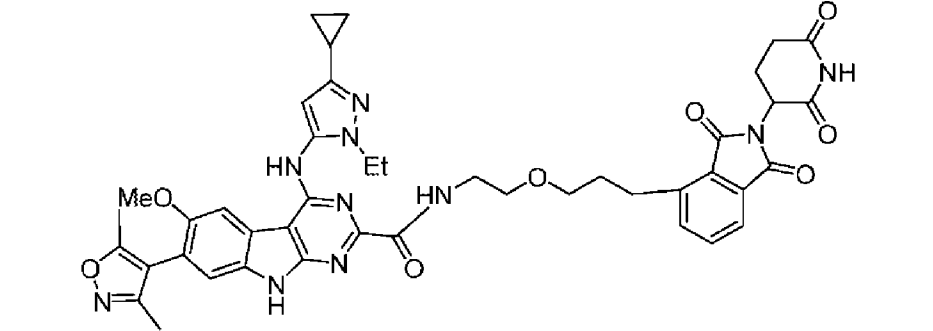
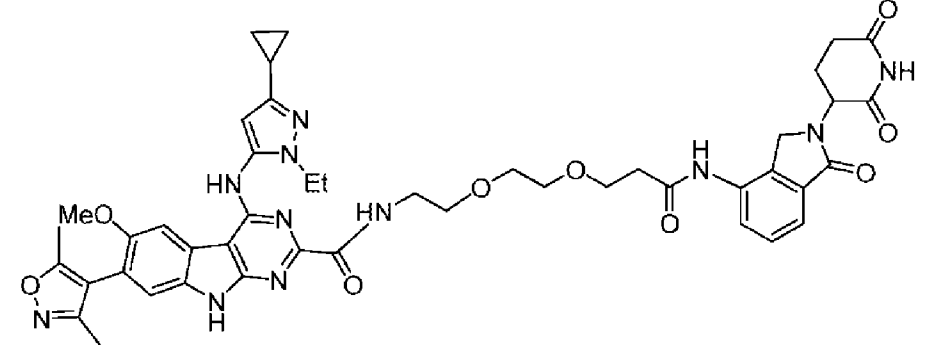
Продовження таблиці 1

50	
51	
52	
53	
54	
55	

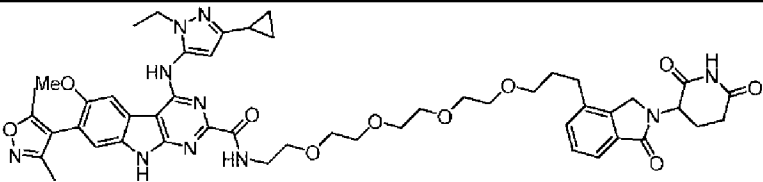
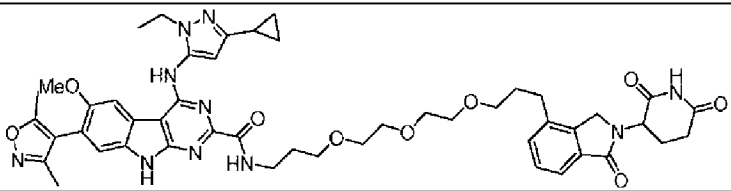
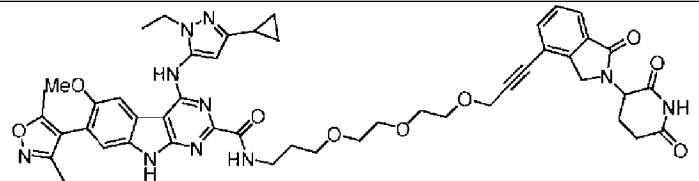
Продовження таблиці 1

56	
57	
58	
59	

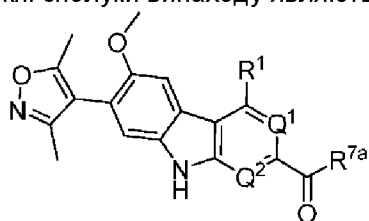
Продовження таблиці 1

60	
61	
62	
63	

Продовження таблиці 1

70	
71	
72	

Проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, які можуть бути використані як синтетичні проміжні сполуки для одержання сполук винаходу. В одному варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV:



, XIV

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

10 R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-N(H)R^3$;

Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$; і

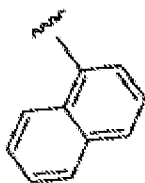
15 R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

R^{7a} вибраний із групи, що складається з хлору і $-OR^{7b}$; і

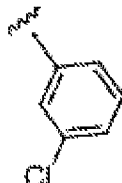
R^{7b} вибраний із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу.

В одному варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^{7a} являє собою $-OR^{7b}$ і R^{7b} являє собою водень.

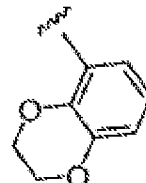
В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою необов'язково заміщений арил. В іншому варіанті здійснення, R^1 вибраний із групи, що складається з:



,



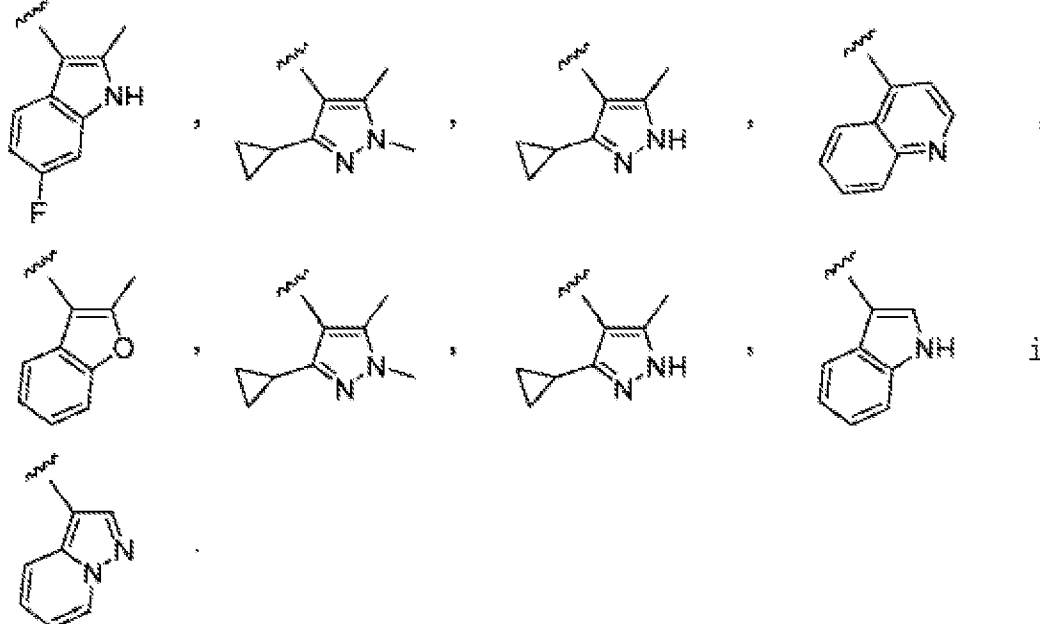
,



25

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В іншому варіанті здійснення, R^1 вибраний із групи, що

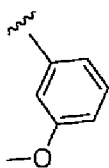
складається з:



5

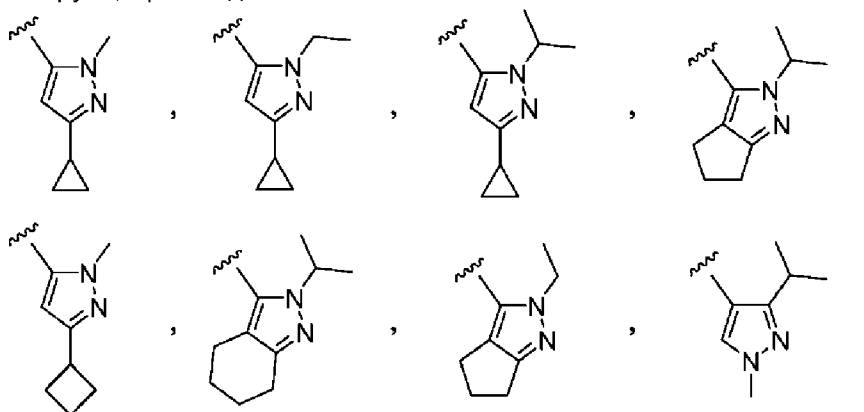
В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою -N(H) R^3 .

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою -N(H) R^3 і R^3 являє собою необов'язково заміщений арил. В іншому варіанті здійснення, R^3 являє собою:

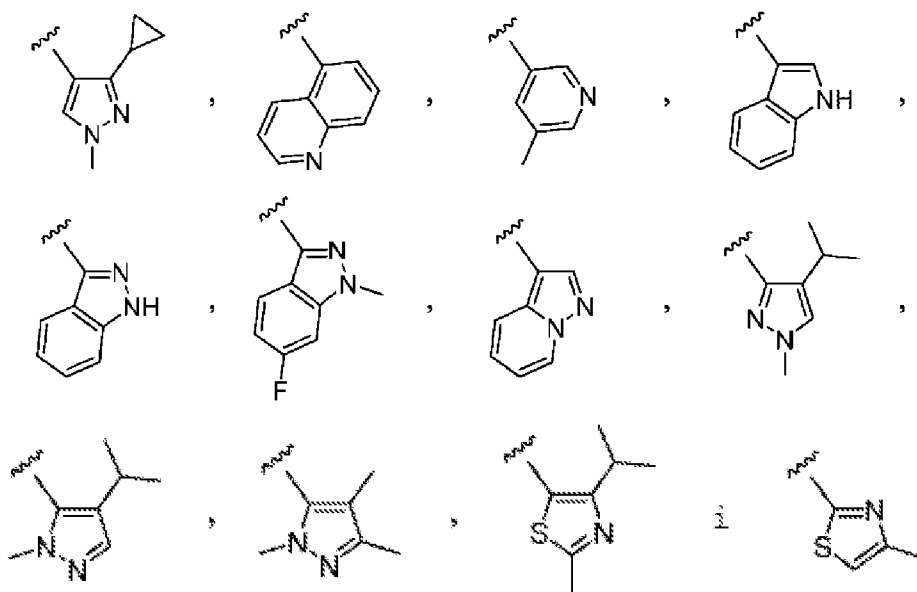


10

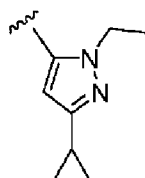
В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XIV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R^1 являє собою -N(H) R^3 і R^3 являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В іншому варіанті здійснення, R^3 вибраний із групи, що складається з:



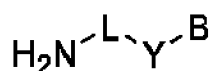
15



В іншому варіанті здійснення, R^3 являє собою:



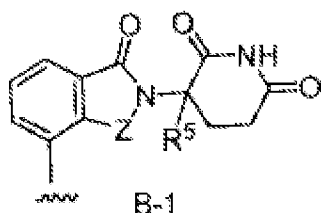
- 5 В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XV:



, XV

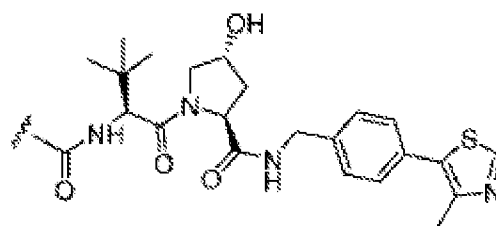
і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

В вибраний із групи, що складається з:



B-1

і



B-2

10

L вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного феніленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероарилінілу і необов'язково заміщеного 6-членного гетероарилінілу;

15 m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2d})-$, $-C(=O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$; або

Y відсутній;

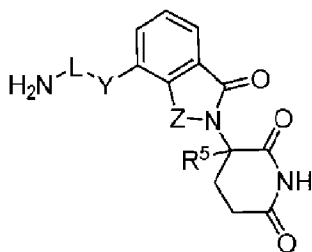
20 де атом азоту карбоксаміду в $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$ і атом вуглецю в $-C(=O)N(R^{2e})-$ приєднаний до L;

R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з $-CH_2$ і $-C(=O)-$; і

R⁵ вибраний із групи, що складається з водню і фтору, за умови, що Y відсутній, коли B являє собою B-2.

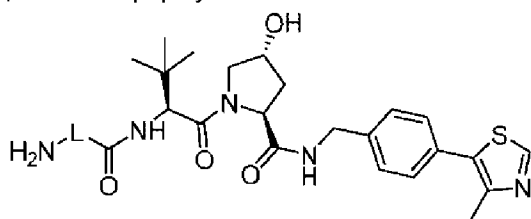
В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XVI:



5 , XVI

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L, Y, Z і R⁵ мають значення, як визначено для формули XV.

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XVII:



10 , XVII

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L має значення, як визначено для формули XV.

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Y вибраний із групи, що складається з C≡C-, -O-, -N(H)-, -C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)CH₂O- і -N(H)C(=O)CH₂N(H)-. В іншому варіанті здійснення, Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -O-, -N(H)- і -C(=O)N(H)-. В іншому варіанті здійснення, Y вибраний із групи, що складається з -C≡C-, -O- і -N(H)-.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Y відсутній.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою C₁₋₁₂-алкіленіл.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂-, -CH₂(CH₂)₄CH₂-, -CH₂(CH₂)₅CH₂- і -CH₂(CH₂)₆CH₂-.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою 3-20-членний гетероалкіленіл.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де:

L вибраний із групи, що складається з -(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q- і -(CH₂)_rO-(CH₂)_sO-(CH₂)_t-;

о має значення 2 або 3;

p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

q має значення 2 або 3;

r має значення 2, 3 або 4;

s має значення 3, 4 або 5; і

t має значення 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з

-CH₂CH₂OCH₂CH₂-,

-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂- і
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-.

5

В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулою XV, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L являє собою - (CH₂)_m-W-(CH₂)_n-. В іншому варіанті здійснення, m має значення 0, 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення, n має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

10

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де W являє собою 5-членний гетероариленіл.

15

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де W являє собою 6-членний гетероариленіл.

20

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з L-1 і L-2, як визначено для формули I.

25

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з L-3, L-4, L-5, L-6 і L-7, як визначено для формули I.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені будь-якою з формул XV-XVII, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де L вибраний із групи, що складається з L-8 і L-9, як визначено для формули I.

30

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Z являє собою -CH₂-.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де Z являє собою -C(=O)-.

35

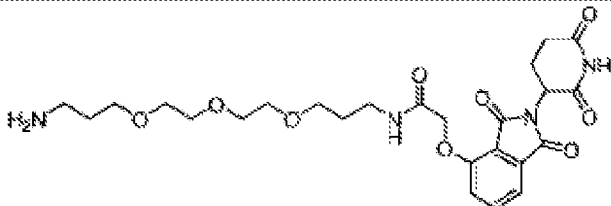
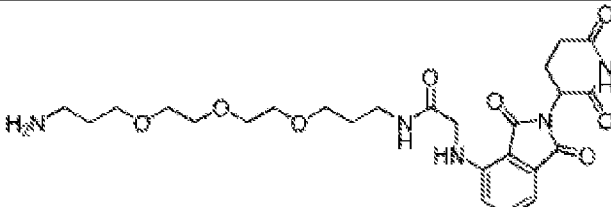
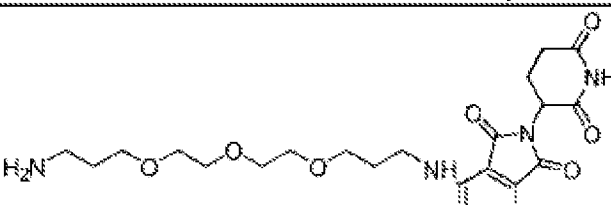
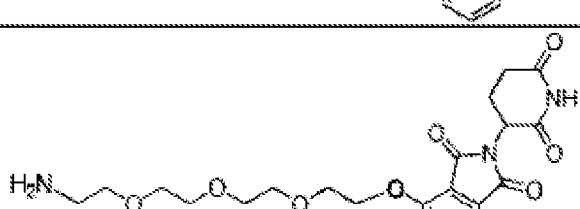
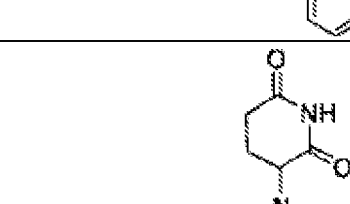
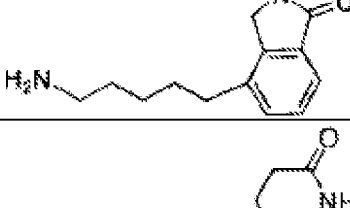
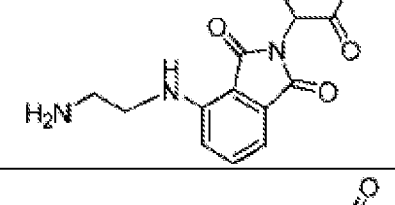
В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R⁵ являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки, представлені формулами XV або XVI, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де R⁵ являє собою водень.

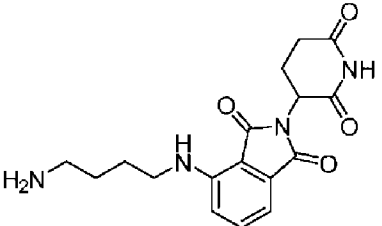
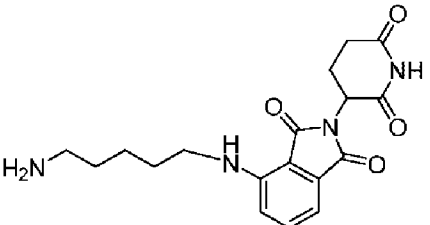
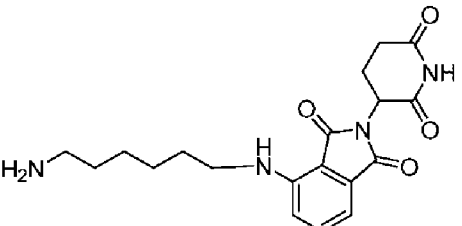
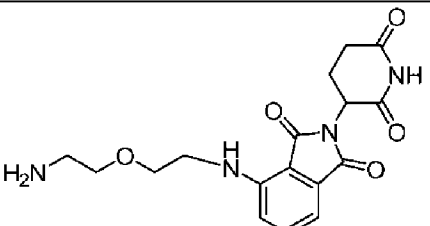
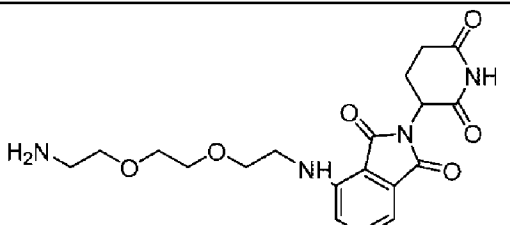
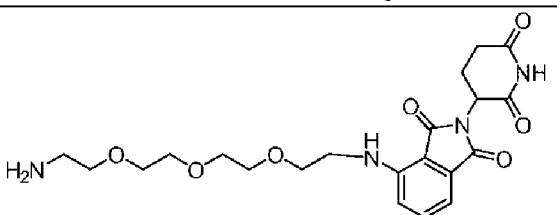
40

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки з таблиці 2 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

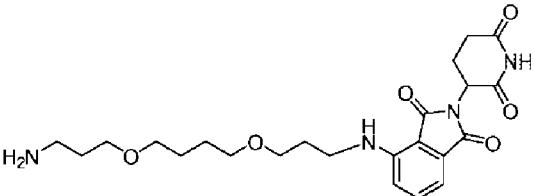
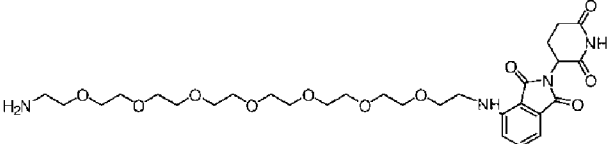
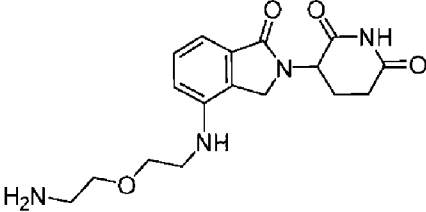
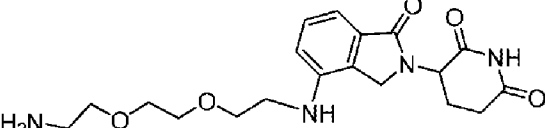
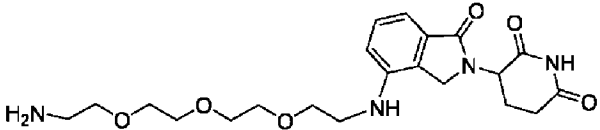
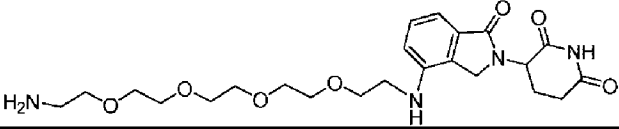
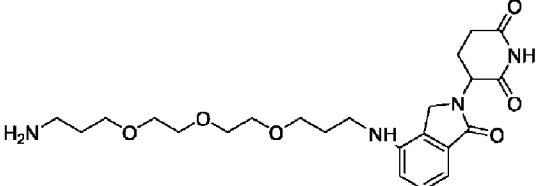
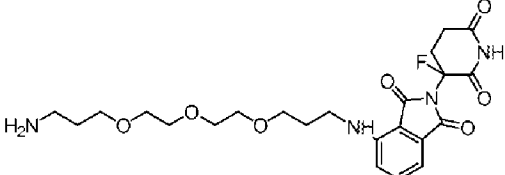
Таблица 2

Спол. №	Структура
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

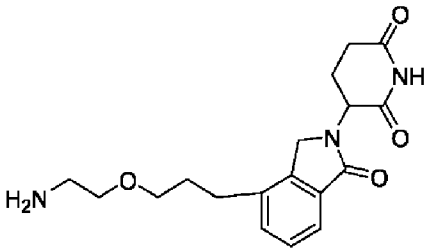
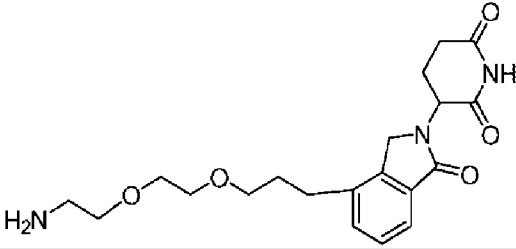
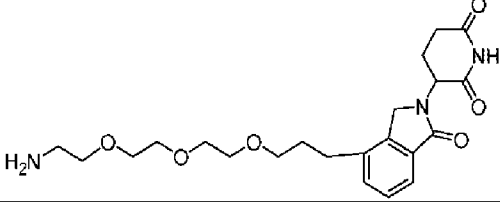
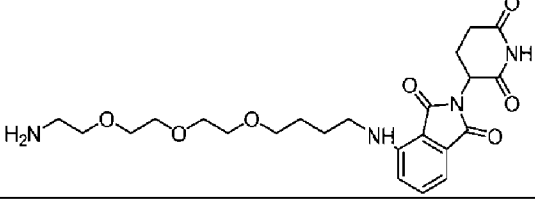
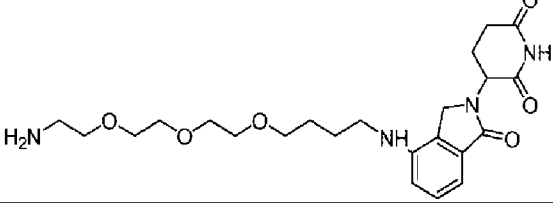
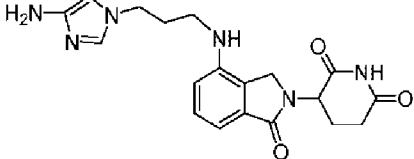
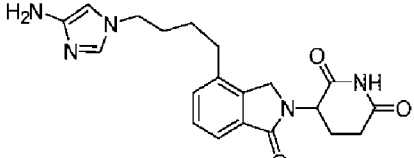
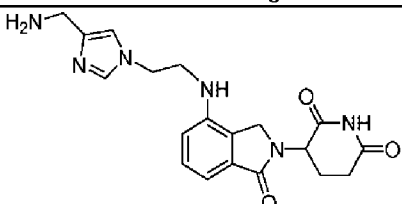
Продовження таблиці 2

81	
82	
83	
84	
85	
86	

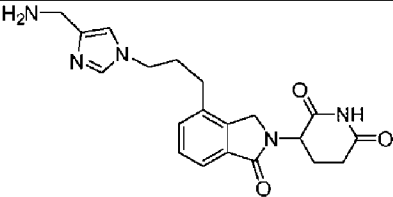
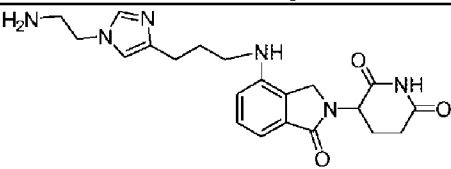
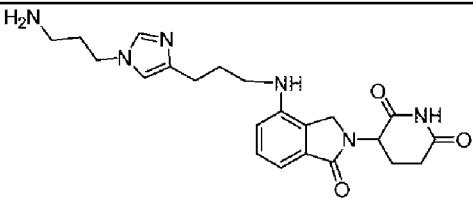
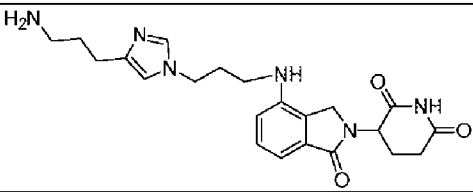
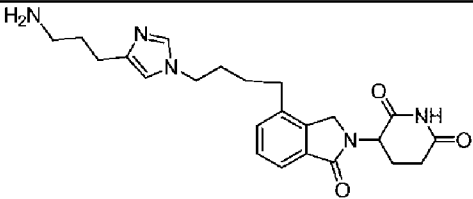
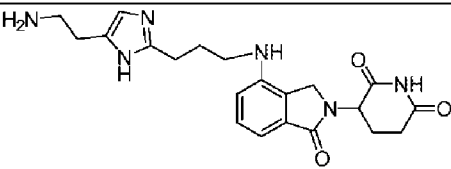
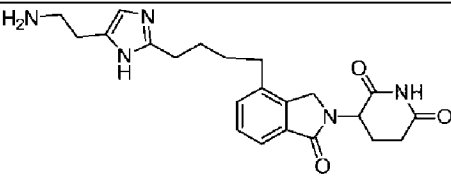
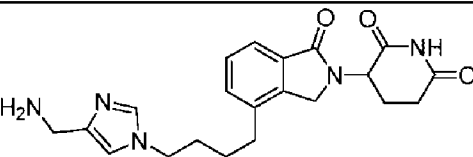
Продовження таблиці 2

87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

Продовження таблиці 2

95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

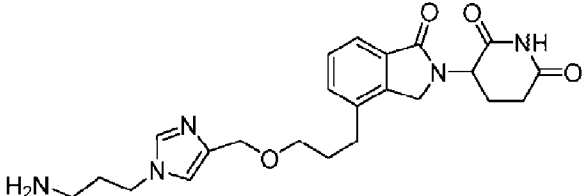
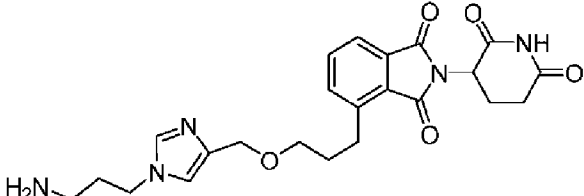
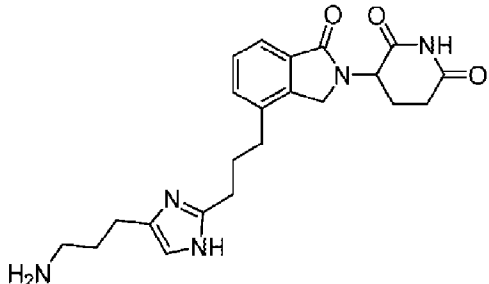
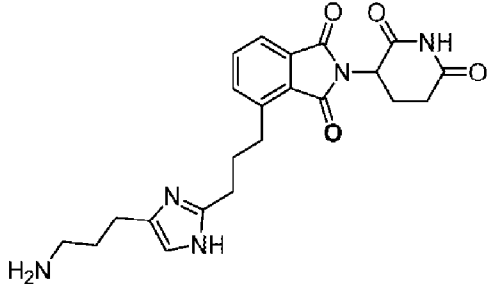
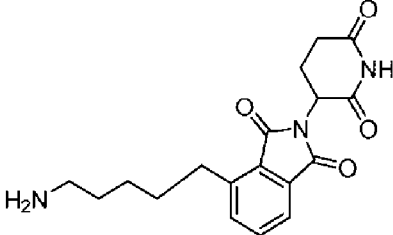
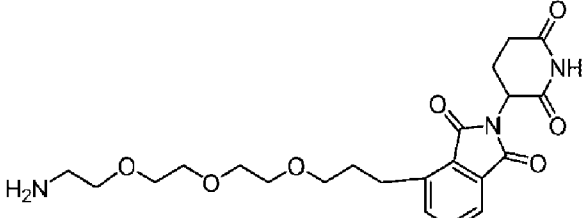
Продовження таблиці 2

103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

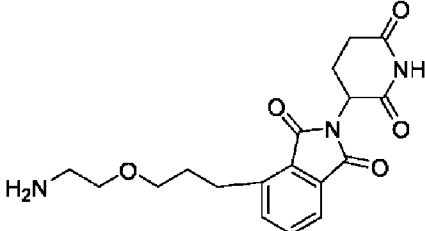
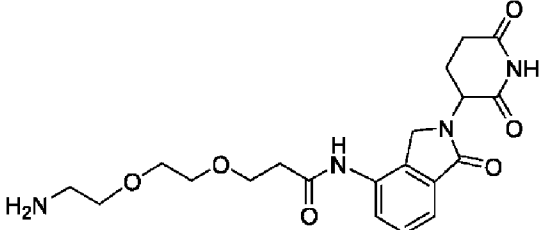
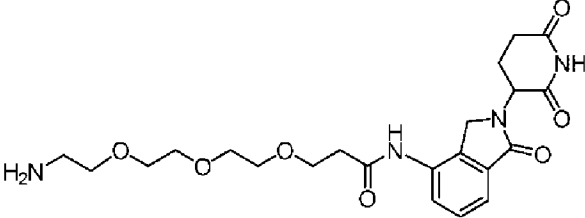
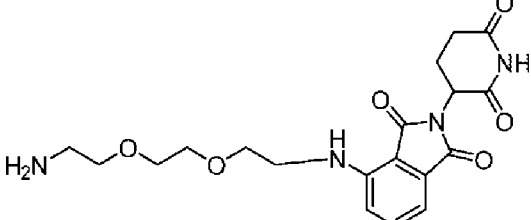
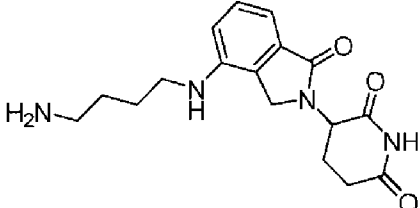
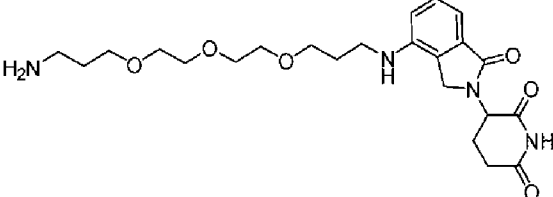
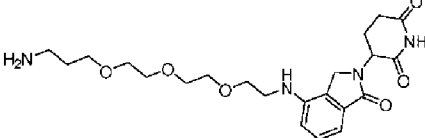
Продовження таблиці 2

111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

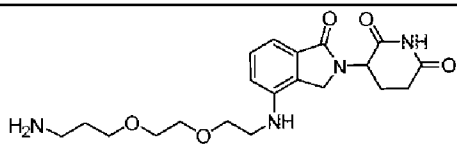
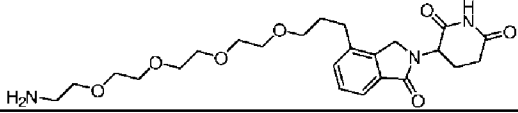
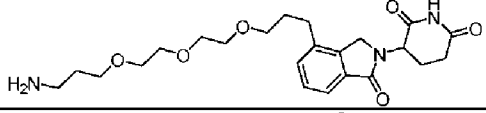
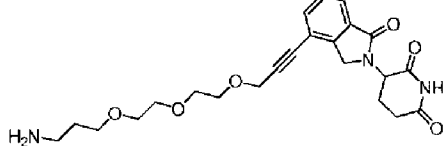
Продовження таблиці 2

120	
121	
122	
123	
125	
126	

Продовження таблиці 2

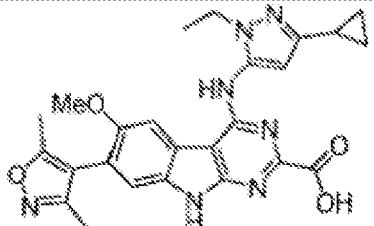
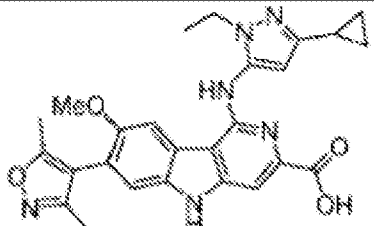
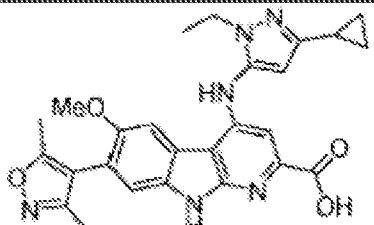
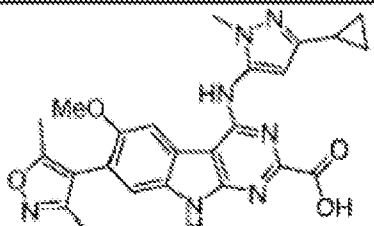
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

Продовження таблиці 2

134	
135	
136	
137	

- 5 В іншому варіанті здійснення проміжні сполуки винаходу являють собою сполуки з таблиці 3 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

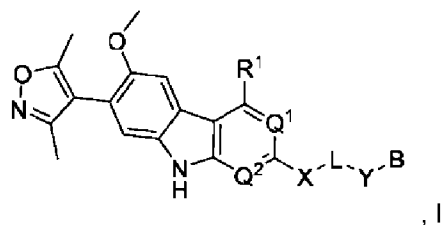
Таблиця 3

Спол. №	Структура
138	
139	
140	
141	

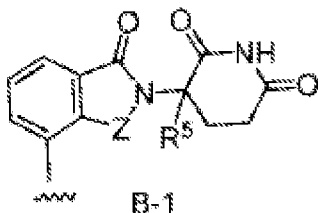
Продовження таблиці 2

142	
143	

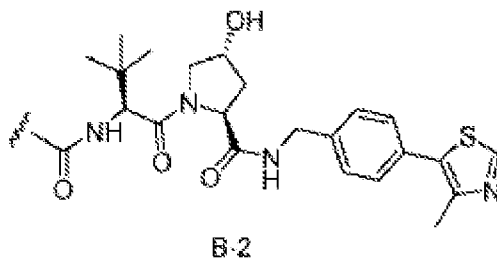
В іншому варіанті здійснення винахід надає способи одержання сполуки, що має формулу I:



- 5 і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де:
В вибраний із групи, що складається з:



i



;

R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-N(H)R^3$;

Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або

Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$;

R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

X являє собою $-C(=O)N(H)-$, де атом азоту з $-C(=O)N(H)-$ приєднаний до L,

L вибраний із групи, що складається з алкілену, гетероалкілену і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного фенілену, необов'язково заміщеного 5-членного гетероарилену і необов'язково заміщеного 6-членного гетероарилену;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

Y вибраний із групи, що складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2d})-$, $-C(=O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$; або

Y відсутній;

де атом азоту карбоксаміду в $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$ і атом вуглецю в $-C(=O)N(R^{2e})-$ приєднаний до L;

R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -

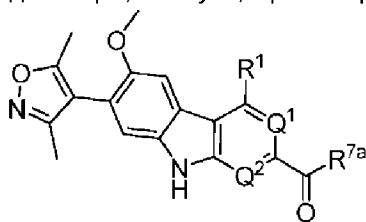
алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з $-\text{CH}_2$ і $-\text{C}(=\text{O})-$; і

R^5 вибраний із групи, що складається з водню і фтору, за умови, що Y відсутній, коли B являє собою B-2,

5 спосіб включає:

(1) взаємодію, наприклад конденсацію, сполуки, що має формулу XIV:



, XIV

де:

10 R^1 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу і $-\text{N}(\text{H})\text{R}^3$;

Q^1 являє собою $=\text{CH}-$ і Q^2 являє собою $-\text{N}=$; або

Q^1 являє собою $-\text{N}-$ і Q^2 являє собою $-\text{CH}=$; або

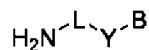
Q^1 являє собою $-\text{N}-$ і Q^2 являє собою $-\text{N}=$;

15 R^3 вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

R^{7a} вибраний із групи, що складається з хлору і $-\text{OR}^{7b}$; і

R^{7b} являє собою водень,

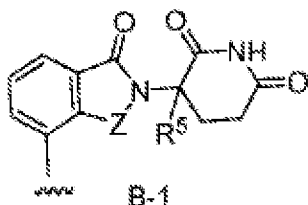
зі сполукою, що має формулу XV:



, XV

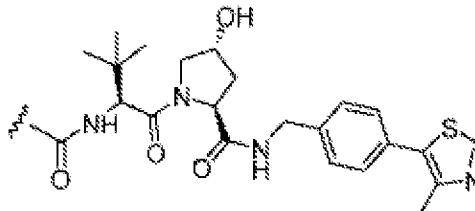
20 де:

B вибраний із групи, що складається з:



B-1

і



B-2

;

L вибраний із групи, що складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$;

25 W вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного феноліленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероариліленілу і необов'язково заміщеного 6-членного гетероариліленілу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

30 Y вибраний із групи, що складається з $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{2d})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2d})-$, $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ і $-\text{N}(\text{R}^{2g})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2h})-$; або

Y відсутній;

де атом азоту карбоксаміду в $-\text{N}(\text{R}^{2f})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ і $-\text{N}(\text{R}^{2g})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2h})-$ і атом вуглецю в $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2c})-$ приєднаний до L;

35 R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані із групи, що складається з водню і C_{1-4} -алкілу;

Z вибраний із групи, що складається з $-\text{CH}_2$ і $-\text{C}(=\text{O})-$; і

R^5 вибраний із групи, що складається з водню і фтору,

за умови, що Y відсутній, коли B являє собою B-2,

у придатному органічному розчиннику, наприклад DMF, THF і т. д., і

40 (2) виділення сполуки, що має формулу I, і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

В іншому варіанті здійснення винахід надає способи одержання сполуки, що має формулу II, і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де X являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ і атом азоту в $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ приєднаний до L, при цьому спосіб включає:

(1) взаємодію, наприклад конденсацію, сполуки, що має формулу XIV, де R^{7b} являє собою водень, зі сполукою, що має формулу XVI у придатному органічному розчиннику; і

(2) виділення сполуки, що має формулу III, і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

В іншому варіанті здійснення, винахід надає способи одержання сполуки, що має формулу III, і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де X являє собою $-C(=O)N(H)-$ і атом азоту в $-C(=O)N(H)-$ приєднаний до L, спосіб включає:

(1) взаємодію, наприклад конденсацію, сполуки, що має формулу XIV, де R^{7b} являє собою водень, зі сполукою, що має формулу XVII, у придатному органічному розчиннику; і

(2) виділення сполуки, що має формулу III, і її фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

Сполуки винаходу руйнують бромодоменвісні білки BET і є корисними при лікуванні різних захворювань і станів. Зокрема, сполуки винаходу є корисними в способах лікування захворювання або стану, де руйнування бромодоменвісних білків BET забезпечує користь, наприклад при раку і проліферативних захворюваннях. Терапевтичні способи винаходу включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу індивідууму, що потребує цього. Дані способи також включають введення другого терапевтичного засобу індивідууму на доповнення до сполуки винаходу. Другий терапевтичний засіб вибирають із лікарських засобів, відомих як корисні при лікуванні захворювання або стану, що уражує індивідуума, який потребує цього, наприклад хіміотерапевтичного засобу і/або опромінення, відомих як корисні для лікування конкретного типу раку. В одному варіанті здійснення другим терапевтичним засобом є інгібітор MCL-1. В іншому варіанті здійснення другим терапевтичним засобом є інгібітор BCL-X_L, наприклад ABT-199 (венетоклакс).

Солі, гідрати і сольвати сполук винаходу також можуть бути використані в способах, описаних у даному документі. Даний винахід додатково включає всі можливі стереоізомери і геометричні ізомери сполук винаходу і включає як рацемічні сполуки, так і оптично активні ізомери. Коли сполука винаходу бажана у вигляді окремого енантіомера, його можна одержати або шляхом розділення кінцевого продукту, або в результаті стереоспецифічного синтезу, або з ізомерно чистого вихідного матеріалу, або з використанням хірального допоміжного реагенту, наприклад, див. Ma Z. et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997). Розділення кінцевого продукту, проміжної сполуки або вихідного матеріалу можна здійснити будь-яким придатним способом, відомим у даній галузі техніки. Крім того, у тих випадках, коли можливі таутомери сполук винаходу, даний винахід включає всі таутомерні форми сполук.

Даний винахід включає одержання і використання солей сполук винаходу. Як використовується в даному описі, "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей або цвітер-іонних форм сполук винаходу. Солі сполук винаходу можуть бути одержані під час остаточного виділення і очищення сполук або шляхом окремої взаємодії сполуки з кислотою, що має придатний катіон. Фармацевтично прийнятні солі сполук винаходу можуть являти собою кислотно-адитивні солі, утворені з фармацевтично прийнятними кислотами. Приклади кислот, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних солей, включають неорганічні кислоти, такі як азотна, борна, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана і фосфорна, і органічні кислоти, такі як щавлева, малеїнова, бурштинова і лимонна. Необмежувальні приклади солей сполук за винаходом включають, але не обмежуються ними, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, 2-гідроксіетансульфонат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, форміат, сукцинат, фумарат, малеат, аскорбат, ізетіонат, саліцилат, метансульфонат, мезитиленсульфонат, нафтиленсульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бікарбонат, паратолуолсульфонат, ундеканат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, етандисульфат, бензолсульфонат і п-толуолсульфонат. Крім того, доступні аміногрупи, присутні в сполуках винаходу, можуть бути кватернізовані метил-, етил-, пропіл- і бутилхлоридами, -бромідами і -йодидами; дим етил-, діетил-, дибу тил- і діамілсульфатами; децим-, лаурил-, міристил- і стерилхлоридами, -бромідами і -йодидами і бензил- і фенетилбромідами. На основі вищесказаного, будь-які посилавальні сполуки винаходу, представлені в даному описі, призначені для включення сполук за винаходом, а також їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сольватів.

Даний винахід включає одержання і використання сольватів сполук винаходу. Сольвати звичайно не виявляють суттєвого впливу на фізіологічну активність або токсичність сполук і як такі можуть діяти як фармакологічні еквіваленти. Термін "сольват", як використовується в даному описі, являє собою комбінацію, фізичний зв'язок і/або сольватацію сполуки даного

винаходу з молекулою розчинника, таку як, наприклад, дисольват, моносольват або гемісольват, де відношення молекули розчинника до сполуки даного винаходу становить приблизно 2:1, приблизно 1:1 або приблизно 1:2, відповідно. Ця фізична асоціація включає змінний ступінь іонного і ковалентного зв'язування, включаючи водневий зв'язок. У деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. Таким чином, "сольват" охоплює як фазу розчинника, так і здатні до виділення сольвати. Сполуки винаходу можуть існувати у вигляді сольватованих форм з фармацевтично прийнятним розчинником, таким як вода, метанол і етанол, і передбачається, що винахід включає як сольватовані, так і несольватовані форми сполук винаходу. Одним типом сольвату є гідрат. "Гідрат" стосується визначеної підгрупи сольватів, де молекулою розчинника є вода. Сольвати звичайно можуть діяти як фармакологічні еквіваленти. Одержання сольватів відоме в даній галузі. Див., наприклад Cairn M. et al., J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004), де описане одержання сольватів флуконазолу з етилацетатом і водою. Подібне одержання сольватів, гемісольватів, гідратів і таке інше описане van Tonder E.C. et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004); і Bingham A.L. et al., Chem. Commun. 603-604 (2001). Типовий необмежувальний спосіб одержання сольвату буде включати розчинення сполуки винаходу в бажаному розчиннику (органічному, воді або їх суміші) при температурах приблизно від 20 °C до приблизно 25 °C, потім охолодження розчину зі швидкістю, достатньою для утворення кристалів, і виділення кристалів відомими способами, наприклад фільтруванням. Аналітичні методи, такі як інфрачервона спектроскопія, можуть бути використані для підтвердження наявності розчинника в кристалі сольвату.

Даний винахід надає сполуки винаходу як деструктори бромодоменвмісних білків BET для лікування множини захворювань і станів, при яких руйнування бромодоменвмісних білків BET має сприятливу дію. Сполуки винаходу звичайно мають афінність зв'язування (IC₅₀) з бромодоменами BET менше 100 мкМ, наприклад менше 50 мкМ, менше 25 мкМ і менше 5 мкМ, менше приблизно 1 мкМ, менше приблизно 0,5 мкМ або менше приблизно 0,1 мкМ. В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування індивідуума, що страждає захворюванням або станом, при якому руйнування бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу індивідууму, що потребує цього.

Оскільки сполуки винаходу являють собою деструктори одного або декількох бромодоменвмісних білків BET, ряд захворювань і станів, опосередковуваних бромодоменвмісними білками BET, можна лікувати з використанням цих сполук. Таким чином, даний винахід спрямований, в основному, на спосіб лікування захворювання або стану, що реагує на руйнування BRD2, BRD3, BRD4, BRD-t або їх ізоформи або мутанта, у тварини, наприклад людини, що страждає від або має ризик розвитку захворювання або стану, який включає введення тварині ефективної кількості однієї або декількох сполук винаходу. В одному варіанті здійснення, стан або захворювання відповідає на руйнування BRD4.

Даний винахід далі стосується способу руйнування бромодоменвмісних білків BET у тварини, що потребує цього, зазначений спосіб включає введення тварині ефективної кількості щонайменше однієї сполуки винаходу.

Даний винахід також стосується способу лікування тричі негативного раку молочної залози у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості деструктора бромодомену BET. В одному варіанті здійснення, деструктор бромодомену BET являє собою сполуку винаходу.

Способи даного винаходу можуть бути здійснені шляхом введення сполуки винаходу у вигляді чистої сполуки або у вигляді фармацевтичної композиції. Введення фармацевтичної композиції або чистої сполуки за винаходом може бути здійснене під час або після початку захворювання або стану, що представляє інтерес. Як правило, фармацевтичні композиції є стерильними і не містять токсичних, канцерогенних або мутагенних сполук, які можуть викликати небажану реакцію при введенні. Крім того, надаються набори, що містять сполуку винаходу і обов'язково другий терапевтичний засіб, корисний для лікування захворювань і станів, у яких руйнування бромодоменів BET забезпечує користь, упакований окремо або разом, і вкладиш з інструкціями для застосування цих активних засобів.

В одному варіанті здійснення сполуку винаходу вводять у комбінації з другим терапевтичним засобом, корисним для лікування захворювання або стану, при якому руйнування бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь. Другий терапевтичний засіб відрізняється від сполуки винаходу. Сполуку винаходу і другий терапевтичний засіб можна вводити одночасно або послідовно для досягнення бажаного ефекту. Крім того, сполуку винаходу і другий терапевтичний засіб можна вводити в складі однієї композиції або двох

окремих композицій.

Другий терапевтичний засіб вводять у кількості, що забезпечує його бажаний терапевтичний ефект. Діапазон ефективних доз для кожного другого терапевтичного засобу відомий у даній галузі, і другий терапевтичний засіб вводять індивідууму, що потребує цього, у таких установлених діапазонах.

Сполуку винаходу і другий терапевтичний засіб можна вводити разом у вигляді одиничної стандартної дози або окремо у вигляді декількох стандартних доз, де сполуку винаходу вводять перед другим терапевтичним засобом або навпаки. Можна вводити одну або декілька доз сполуки винаходу і/або одну або декілька доз другого терапевтичного засобу. Таким чином, сполука винаходу може бути використана в комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами, наприклад, але не обмежуючись ними, протираковими засобами.

Захворювання і стани, що піддаються лікуванню способами даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, рак і інші проліферативні захворювання, запальні захворювання, сепсис, аутоімунні захворювання і вірусну інфекцію. В одному варіанті здійснення, пацієнта людину піддають лікуванню сполукою винаходу або фармацевтичною композицією, що містить сполуку винаходу, де сполуку вводять у кількості, достатній для руйнування бромодоменівмісних білків BET у пацієнта.

В одному варіанті здійснення захворювання, що підлягає лікуванню сполукою винаходу, являє собою рак. Приклади ракових захворювань, що піддаються лікуванню, включають, але не обмежуються ними, будь-який один або декілька видів раку з таблиці 9.

Таблиця 9

рак надниркових залоз	ацинарно-клітинний рак	невринома слухового нерва	акральна лентигінозна меланома
акроспірома	гострий еозинофільний лейкоз	гострий еритроїдний лейкоз	гострий лімфобластний лейкоз
гострий мегакаріобластний лейкоз	гострий моноцитарний лейкоз	гострий промієлоцитарний лейкоз	аденокарцинома
аденокістозна карцинома	аденома	аденоматоїдна одонтогенна пухлина	аденосквамозна карцинома
пухлини жирової тканини	аденокортикальна карцинома	Т-клітинний лейкоз/лімфома дорослих	агресивний НК-клітинний лейкоз
СНІД-асоційована лімфома	альвеолярна рабдоміосаркома	альвеолярна саркома м'яких тканин	амелобластична фіброма
анапластична великоклітинна лімфома	анапластичний рак щитовидної залози	ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома	ангіоміоліпома
ангіосаркома	астроцитома	атипова тератоїдно-рабдоїдна пухлина	В-клітинний хронічний лімфолейкоз
В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз	В-клітинна лімфома	базально-клітинна карцинома	рак жовчних проток
рак сечового міхура	бластома	рак кісток	пухлина Бреннера
бура пухлина	лімфома Беркитта	рак молочної залози	рак головного мозку
карцинома	карцинома in situ	карциносаркома	хрящова пухлина
цементома	мієлоїдна саркома	хондрома	хордома
хоріокарцинома	папілома хоріоїдного сплетення	світлоклітинна саркома нирки	краніофарингіома
шкірна Т-клітинна лімфома	рак шийки матки	колоректальний рак	хвороба Дегоса
десмопластична дрібнокругло-клітинна пухлина	дифузна В-великоклітинна лімфома	дизембріопластична нейро-епітеліальна пухлина	дисгермінома
ембріональний рак	новоутворення ендокринних залоз	пухлина ендодермального синуса	Т-клітинна лімфома, пов'язана з ентеропатією
рак стравоходу	рак плода	фіброма	фібросаркома

фолікулярна лімфома	фолікулярний рак щитовидної залози	гангліоневрома	гастроінтестинальний рак
герміногенні пухлини	гестаційна хоріокарцинома	гігантоклітинна фібробластома	гігантоклітинна пухлина кістки
гліальна пухлина	мультиформна гліобластома	гліома	церебральний гліоматоз
глюкагонома	гонадобластома	гранульозоклітинна пухлина	гінадробластома
рак жовчного міхура	рак шлунка	волосатоклітинний лейкоз	гемангіобластома
рак голови і шиї	гемангіоперицитомат	гематологічна злоякісна пухлина	гептобластома
печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома	лімфома Ходжкіна	неходжкінська лімфома	інвазивний частковий рак
інтестинальний рак	рак нирки	рак гортані	злоякісне лентиго
смертельна серединна карцинома	лейкоз	пухлина з клітин Лейдига	ліпосаркома
рак легені	лімфангіома	лімфангіосаркома	лімфоепітеліома
лімфома	гострий лімфоцитарний лейкоз	гострий мієлоїдний лейкоз	хронічний лімфоцитарний лейкоз
рак печінки	дрібноклітинний рак легені	недрібноклітинний рак легені	MALT-лімфома
злоякісна фіброзна гістіоцитомат	злоякісна пухлина оболонок периферичних нервів	злоякісна тритон-пухлина	мантіїноклітинна лімфома
В-клітинна лімфома маргінальної зони	тучноклітинний лейкоз	герміногенна пухлина середостіння	медулярний рак молочної залози
медулярний рак щитовидної залози	медулобластома	меланома	менінгіома
рак клітин Меркеля	мезотеліома	метастатична уротеліальна карцинома	змішана пухлина Мюллера
муцинозна пухлина	множинна мієлома	новоутворення м'язової тканини	фунгоїдний мікоз
міксоїдна ліпосаркома	міксома	міксосаркома	назофарингеальна карцинома
невринома	нейробластома	нейрофіброма	неврома
вузлова меланома	рак ока	олігоастро-цитомат	олігодендрогліома
онкоцитомат	менінгіома оболонки зорового нерва	пухлина зорового нерва	рак ротової порожнини
остеосаркома	рак яєчників	пухлина Панкоста	папілярний рак щитовидної залози
парагангліома	пінеалобластома	пінеоцитомат	пітуїцитомат
аденома гіпофіза	пухлина гіпофіза	плазмоцитомат	поліємбріома
Т-лімфобластна лімфома з клітин-попередників	первинна лімфома центральної нервової системи	первинна ефузійна лімфома	первинний перитонеальний рак
рак передміхурової залози	рак підшлункової залози	фарингеальний рак	псевдоміксома черевної порожнини
нирковоклітинний рак	медулярний рак нирки	ретинобластома	рабдоміома
рабдоміосаркома	трансформація Ріхтера	рак прямої кишки	саркома

шваноматоз	семінома	пухлина з клітин Сертолі	пухлини строми статевого тяжа
перснеподібно-клітинний рак	рак шкіри	дрібнокругло-синьоклітинні пухлини	дрібноклітинний рак
саркоми м'яких тканин	соматостатинома	рак сажотрусів	пухлина спинного мозку
лімфома маргінальної зони селезінки	плоскоклітинний рак	синовіальна саркома	хвороба Сезарі
рак тонкої кишки	сквамозна карцинома	рак шлунка	Т-клітинна лімфома
рак яєчка	текома	рак щитовидної залози	перехідноклітинний рак
рак горла	рак сечової протоки	урогенітальний рак	уротеліальна карцинома
увеальна меланома	рак матки	верукозна карцинома	гліома зорового шляху
рак вульви	рак піхви	макроглобулінемія Вальденстрема	пухлина Уортина
пухлина Вільмса			

В іншому варіанті здійснення, рак являє собою лейкоз, наприклад лейкоз, вибраний з гострого моноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу і лейкозу змішаного походження (MLL). В іншому варіанті здійснення рак являє собою NUT-серединну карциному. В іншому варіанті здійснення рак являє собою множинну мієлому. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак легені, такий як дрібноклітинний рак легені (SCLC). В іншому варіанті здійснення рак являє собою нейробластоми. В іншому варіанті здійснення рак являє собою лімфому Беркітта. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак шийки матки. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак стравоходу. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак яєчників. В іншому варіанті здійснення рак являє собою колоректальний рак. В іншому варіанті здійснення, рак являє собою рак передміхурової залози. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак молочної залози. В іншому варіанті здійснення рак являє собою тричі негативний рак молочної залози (TNBC).

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування доброякісного проліферативного порушення, такого як, але не обмежуючись ними, доброякісні пухлини м'яких тканин, пухлини кістки, пухлини головного і спинного мозку, пухлини повік і орбіти, гранульома, ліпома, менінгіома, множинні ендокринні неоплазії, носові поліпи, пухлини гіпофіза, пролактинома, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, себорейні кератози, поліпи шлунка, вузловий зоб, кістозні новоутворення підшлункової залози, гемангіоми, вузлики на голосових зв'язках, поліпи і кісти, хвороба Кастлемана, хронічне пілонідальне захворювання, дерматофіброма, піларна кіста, піогенна гранульома і синдром ювенільного поліпозу.

Сполуки винаходу можуть також лікувати інфекційні і неінфекційні запальні явища і аутоімунні і інші запальні захворювання шляхом введення ефективної кількості даної сполуки ссавцю, зокрема людині, що потребує такого лікування. Приклади аутоімунних і запальних захворювань, розладів і синдромів, що підлягають лікуванню з використанням описаних тут сполук і способів, включають запальне захворювання таза, уретрит, сонячний опік шкіри, синусит, пневмоніт, енцефаліт, менінгіт, міокардит, нефрит, остеомієліт, міозит, гепатит, гастрит, ентерит, дерматит, гінгівіт, апендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулінемію, псоріаз, алергію, хворобу Крона, синдром подразненої кишки, виразковий коліт, хворобу Шегрена, відторгнення тканинного трансплантата, надгостре відторгнення трансплантованих органів, астму, алергічний риніт, хронічну обструктивну хворобу легенів (ХОХЛ), аутоімунну полігландулярну хворобу (також відому як аутоімунний полігландулярний синдром), аутоімунну алопецію, перніціозну анемію, гломерулонефрит, дерматоміозит, розсіяний склероз, склеродермію, васкуліт, аутоімунні гемолітичні і тромбоцитопенічні стани, синдром Гудпасчера, атеросклероз, хворобу Аддісона, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, діабет типу I, септичний шок, системний червоний вовчак (SLE), ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, ювенільний артрит, остеоартрит, хронічну ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, макроглобулінемію Вальденстрема, міастенію гравіс, тиреоїдит Хашимото, атопічний дерматит, дегенеративне захворювання суглоба, вітіліго, аутоімунний гіпопігуїтаризм, синдром Гієна-Барре, хворобу Бехчета, склеродермію, фунгоїдний мікоз, гострі запальні реакції (такі як

гострий респіраторний дистрес-синдром і ішемічне/реперфузійне ушкодження) і хворобу Грейвса.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування синдромів системної запальної реакції, таких як LPS-індукований ендотоксичний шок і/або індукований бактеріями сепсис, шляхом введення ефективної кількості сполуки винаходу ссавцю, зокрема людині, що потребує такого лікування.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування вірусних інфекцій і захворювань. Приклади вірусних інфекцій і захворювань, що підлягають лікуванню з використанням описаних тут сполук і способів, включають віруси ДНК на основі епісоми, включаючи, але не обмежуючись ними, вірус папіломи людини, вірус герпесу, вірусу Епштейна-Барр, вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту В і вірус гепатиту С.

В іншому варіанті здійснення даний винахід надає терапевтичний спосіб модуляції метилування білка, експресії генів, клітинної проліферації, диференціювання клітин і/або апоптозу *in vivo* при згаданих вище захворюваннях, зокрема раку, запальних захворювань і/або вірусних захворювань, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу суб'єкту, що потребує такої терапії.

В іншому варіанті здійснення даний винахід надає спосіб регулювання ендогенної або гетерологічної активності промотору шляхом контактування клітини зі сполукою винаходу.

В іншому варіанті здійснення, винахід надає процедури персоналізованої медицини для пацієнтів, що мають рак, наприклад тричі негативний рак молочної залози (TNBC), лейкоз, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (CRPC), і включає вибір варіантів лікування з найбільшою ймовірністю успішного результату для окремих пацієнтів з раком. В іншому аспекті винахід стосується використання аналізу(ів) для прогнозування результатів лікування, наприклад імовірності сприятливих відповідей або успішності лікування у пацієнтів, що страждають раком, таким як TNBC, лейкоз або CRPC.

В іншому варіанті здійснення, винахід надає способи вибору пацієнта, наприклад людини, для лікування раку сполукою винаходу, включаючи одержання від пацієнта біологічного зразка, наприклад клітин крові, тестування біологічного зразка у пацієнта на наявність біомаркера і вибір пацієнта для лікування, якщо біологічний зразок містить біомаркер. В іншому варіанті здійснення, способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу пацієнту, якщо біологічний зразок містить біомаркер. Приклади біомаркерів включають, але не обмежуються ними, надекспресію MCL-1, надекспресію BCL-X_L і спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.

В іншому варіанті здійснення, винахід надає способи прогнозування результатів лікування у пацієнта, що має рак, наприклад TNBC, лейкоз або CRPC, які включають одержання біологічного зразка від пацієнта, тестування біологічного зразка від пацієнта на наявність біомаркера, наприклад надекспресії MCL-1, надекспресії BCL-X_L і спільної надекспресії MCL-1 і BCL-X_L, де виявлення біомаркера вказує на те, що пацієнт буде сприятливо реагувати на введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу. Сприятливі відповіді включають, але не обмежуються ними, гематологічні відповіді, наприклад нормалізація аналізу крові у пацієнта - лейкоцити, еритроцити і тромбоцити (виявлювані за допомогою простих аналізів крові); цитогенетичні відповіді, наприклад зменшення або зникнення кількості клітин, позитивних по філадельфійській хромосомі у пацієнта (визначуване стандартними лабораторними методами); і/або молекулярні відповіді, наприклад зменшення або зникнення в кількостях аномального білка BCR-ABL у пацієнта (виявлюване за допомогою ПЛР-аналізів).

В іншому варіанті здійснення, винахід надає способи лікування раку, наприклад TNBC, лейкозу або CRPC, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу пацієнту, наприклад людині, що має рак, де клітини пацієнта містять біомаркер, наприклад надекспресію MCL-1, надекспресію BCL-X_L і спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L. В одному варіанті здійснення, пацієнт вибраний для лікування сполукою винаходу після того, як було визначено, що клітини пацієнта містять біомаркер.

В іншому варіанті здійснення, спосіб лікування пацієнта, що має рак, включає одержання біологічного зразка від пацієнта, визначення того, чи має біологічний зразок надекспресію MCL-1, і введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу, якщо біологічний зразок має надекспресію MCL-1. В іншому варіанті здійснення, спосіб додатково включає введення терапевтично ефективної кількості інгібітору MCL-1 пацієнту.

В іншому варіанті здійснення, спосіб лікування пацієнта, що має рак, включає одержання біологічного зразка від пацієнта, визначення того, чи має біологічний зразок надекспресію BCL-X_L, і введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу, якщо біологічний зразок має надекспресію BCL-X_L. В іншому варіанті здійснення, спосіб додатково включає

введення терапевтично ефективної кількості інгібітору BCL-X_L.

В іншому варіанті здійснення, спосіб лікування пацієнта, що має рак, включає одержання біологічного зразка від пацієнта, визначення того, чи має біологічний зразок спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L, і введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу, якщо біологічний зразок має спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L. В іншому варіанті здійснення, спосіб додатково включає введення терапевтично ефективної кількості інгібітору MCL-1, терапевтично ефективної кількості інгібітору BCL-X_L або терапевтично ефективної кількості як інгібітору MCL-1, так і інгібітору BCL-X_L.

Термін "біомаркер", як використовується в даному описі, стосується будь-якої біологічної сполуки, такої як білок, фрагмент білка, пептид, поліпептид, нуклеїнова кислота і таке інше, яка може бути виявлена і/або кількісно визначена у пацієнта *in vivo* або в біологічному зразку, одержаному від пацієнта. Крім того, біомаркер може являти собою цілу інтактну молекулу або може бути її частиною або фрагментом. В одному варіанті здійснення, вимірюють рівень експресії біомаркера. Рівень експресії біомаркера можна виміряти, наприклад, шляхом визначення рівня білка або РНК (наприклад, мРНК) біомаркера. У деяких варіантах здійснення частини або фрагменти біомаркерів можуть бути виявлені або виміряні, наприклад, антитілом або іншим специфічним зв'язуючим агентом. У деяких варіантах здійснення вимірний аспект біомаркера пов'язаний з даним станом пацієнта, наприклад з певною стадією раку. Для біомаркерів, які виявляються на рівні білка або РНК, такі вимірні аспекти можуть включати, наприклад, присутність, відсутність або концентрацію (тобто рівень експресії) біомаркера у пацієнта або в біологічному зразку, одержаному від пацієнта. Для біомаркерів, які виявляють при рівні нуклеїнової кислоти, такі вимірні аспекти можуть включати, наприклад, алельні варіанти біомаркера або тип, швидкість і/або ступінь мутації біомаркера, що також згадуються тут як статус мутації.

Для біомаркерів, які виявляють на основі рівня експресії білка або РНК, рівень експресії, виміряний між різними фенотипічними статусами, можна вважати різним, наприклад, якщо середній або медіанний рівень експресії біомаркера в різних групах обчислюється як статистично значимий. Звичайні тести для статистичної значимості включають, серед іншого, t-тест, ANOVA, критерій Краскела-Уолліса, критерій Уїлкоксона, критерій Манна-Уїтні, аналіз значимості мікрочипів, відношення шансів і таке інше. За допомогою біомаркерів, окремо або в комбінації, можна виміряти відносну ймовірність того, що суб'єкт належить до одного фенотипічного статусу або іншого. Тому вони є корисними, крім усього іншого, як маркери захворювання і як індикатори того, що конкретні режими терапевтичного лікування, імовірно, приведуть до сприятливих результатів лікування пацієнтів.

В одному варіанті здійснення, біомаркер являє собою MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L. В іншому варіанті здійснення, вимірюваний показник MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L являє собою статус надекспресії, наприклад спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.

Таким чином, у деяких аспектах винаходу біомаркер являє собою MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L, який диференційно присутній у суб'єкта одного фенотипічного статусу (наприклад, пацієнта, що має рак, наприклад TNBC, зі спільною надекспресією MCL-1 і BCL-X_L) у порівнянні з іншим фенотипічним статусом (наприклад, у здорового не ураженого захворюванням пацієнта або у пацієнта, що має рак без клітин, що несуть мутацію).

Характеристики біомаркера можуть бути попередньо визначені, визначені одночасно або визначені після одержання біологічного зразка від суб'єкта. Характеристики біомаркера для застосування зі способами, описаними в даному документі, можуть, наприклад, включати дані зі зразків від суб'єктів без раку; дані зі зразків від суб'єктів з раком, наприклад TNBC, який не є прогресуючим, рецидивуючим і/або метастатичним раком; і дані зі зразків від суб'єктів з раком, наприклад TNBC, який є прогресуючим, рецидивуючим і/або метастатичним раком. Порівняння можуть бути виконані для встановлення заданих порогових значень характеристик біомаркера для різних класів суб'єктів, наприклад пацієнтів із захворюванням проти пацієнтів, що не мають захворювання. Характеристики можуть виконуватися в одному і тому ж аналізі або можуть бути відомими характеристиками з попереднього аналізу.

На доповнення до окремих біологічних сполук, наприклад MCL-1, BCL-X_L, термін "біомаркер", використовуваний у даному описі, має на увазі включення груп або наборів декількох біологічних сполук. Наприклад, комбінація MCL-1 і BCL-X_L може містити біомаркер. Таким чином, "біомаркер" може містити один, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, п'ятнадцять, двадцять, двадцять п'ять, тридцять або більше біологічних сполук.

Визначення рівня експресії або статусу мутації біомаркера у пацієнта може бути виконане з використанням будь-якого з багатьох способів, відомих у даній галузі. Будь-який спосіб, відомий у даній галузі для кількісного визначення конкретних білків і/або виявлення надекспресії MCL-1

і/або BCL-X_L у пацієнта або в біологічному зразку, може бути використаний у способах винаходу. Приклади включають, але не обмежуються ними, ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) або ЗТ-ПЛР, нозерн-блот, вестерн-блотинг, ELISA (імуноферментний аналіз, пов'язаний з ферментом), RIA (радіоімуноаналіз), аналіз з генним чипом експресії РНК, імуногістохімію або імунофлуоресценцію (див., наприклад, Slagle et al. Cancer, 83:1401 (1998)). Деякі варіанти здійснення винаходу включають способи, у яких визначають експресію біомаркерів РНК (транскрипція). Інші варіанти здійснення винаходу включають способи, у яких визначають експресію білка в біологічному зразку. Див., наприклад, Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988); і Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 3rd Edition, (1995). Для аналізу нозерн-блот або ЗТ-ПЛР РНК виділяють зі зразка пухлинної тканини з використанням методів, вільних від РНКаз. Такі методи широко відомі в даній галузі.

При кількісному визначенні у пацієнта *in vivo*, рівень експресії білків, таких як MCL-1, або їх варіантів може бути визначений шляхом введення антитіла, яке специфічно зв'язується з MCL-1 (див., наприклад, опубліковану заявку США 2006/0127945) і визначає ступінь зв'язування. Антитіло може бути детектовано мічене, наприклад, радіоізотопом, таким як вуглець-11, азот-13, кисень-15 і фтор-18. Потім мітку можна виявити за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).

В одному варіанті здійснення винаходу біологічний зразок одержують від пацієнта і клітини в біопсії аналізують для визначення експресії біомаркера або статусу мутації.

В одному варіанті здійснення винаходу ПЕТ-зображення використовують для визначення експресії біомаркера.

В іншому варіанті здійснення розкривається нозерн-блот-аналіз транскрипції біомаркера в зразку пухлинної клітини.

В іншому варіанті здійснення здійснюють нозерн-блот-аналіз транскрипції біомаркера в зразку пухлинної клітини. Нозерн-блот-аналіз є стандартним способом виявлення і/або кількісного визначення рівнів мРНК у зразку. Спочатку РНК виділяють зі зразка, який аналізують з використанням нозерн-блот-аналізу. В аналізі зразки РНК спочатку розділяють відповідно до розміру шляхом електрофорезу в агарозному гелі в умовах денатурування. Потім РНК переносять на мембрану, зшивають і гібридизують з міченим зондом. Як правило, нозерн-гібридизація включає полімеризацію радіоактивно міченої або неізотопно міченої ДНК, *in vitro*, або одержання олігонуклеотидів як гібридизаційних зондів. Як правило, мембрана, що несе зразок РНК, попередньо гібридизується або блокується перед гібридизацією зонда, щоб запобігти зондуванню покриття мембрани і, таким чином, зменшити неспецифічний фоновий сигнал. Після гібридизації, як правило, негібридизований зонд видаляють промиванням у декількох замінах буфера. Жорсткість умов промивання і гібридизації може бути розроблена, вибрана і реалізована будь-яким практикуючим фахівцем у даній галузі техніки. Виявлення здійснюють за допомогою детектованих мічених зондів і придатного способу виявлення. Зонди, мічені радіоактивним ізотопом і не мічені радіоактивним ізотопом, і їх використання добре відомі в даній галузі техніки. Присутність і/або відносні рівні експресії біомаркера, що підлягає аналізу, можна кількісно оцінити, використовуючи, наприклад, денситометрію.

В іншому варіанті здійснення винаходу експресію біомаркера і/або статус мутації визначають з використанням ЗТ-ПЛР. ЗТ-ПЛР дозволяє виявляти прогрес ПЛР-ампліфікації гена-мішені в реальному часі. Конструкція праймерів і зондів, необхідних для виявлення експресії і/або статусу мутації біомаркера винаходу, знаходиться в межах кваліфікації практикуючого фахівця в даній галузі техніки. ЗТ-ПЛР може використовуватися для визначення рівня РНК, що кодує біомаркер винаходу в зразку пухлинної тканини. В одному з варіантів здійснення винаходу виділяють РНК із біологічного зразка, в умовах відсутності РНКаз, щоб перетворити в ДНК шляхом обробки зворотною транскриптазою. Способи для конверсії зі зворотною транскриптазою РНК у ДНК добре відомі в даній галузі. Опис ПЛР наведений в наступних посиланнях: Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1986); EP 50424; EP 84796; EP 258017; EP 237362; EP 201184; патенти США №№ 4683202; 4582788; 4683194.

ЗТ-ПЛР-зонди залежать від 5'-3'-нуклеазної активності ДНК-полімерази, використовуваної для ПЛР, для гідролізу олігонуклеотиду, який гібридується з цільовим ампліконом (біомаркерний ген). ЗТ-ПЛР-зонди являють собою олігонуклеотиди, які мають флуоресцентний репортерний барвник, прикріплений до 5'-кінця, і фрагмент гасника флуоресценції, зв'язаний з 3'-кінцем (або навпаки). Ці зонди призначені для гібридизації до внутрішньої області ПЛР-продукту. У негібридизованому стані, близькість молекул фтору і гасника запобігає виявленню флуоресцентного сигналу від зонда. Під час ПЛР-ампліфікації, коли полімераза реплікує

матрицю, на якій зонд ЗТ-ПЛР зв'язаний, 5'-3'-нуклеазна активність полімерази розщеплює зонд. Це відокремлює флуоресцентні барвники і гасники, а FRET більше не відбувається. Таким чином, флуоресценція збільшується в кожному циклі, пропорційно кількості розщеплення зонда. Сигнал флуоресценції, випромінюваний реакцією, може бути виміряний або простежений з перебігом часу з використанням обладнання, яке є комерційно доступним, з використанням звичайних і загальноприйнятих методик.

У ще одному варіанті здійснення винаходу експресію білків, кодованих біомаркерами, детектують вестерн-блот-аналізом. Вестерн-блот (також відомий як імуноблот) є способом виявлення білка в даному зразку гомогенату або екстракту тканини. Він використовує гель-електрофорез для розділення денатурованих білків по масі. Потім білки переносять з гелю на мембрану (наприклад, нітроцелюлоза або полівініліденфторид (PVDF)), де вони виявляються з використанням первинного антитіла, яке специфічно зв'язується з білком. Зв'язане антитіло потім може бути виявлене вторинним антитілом, яке кон'югують з детектованою міткою (наприклад, біотином, пероксидазою хрому або лужною фосфатазою). Виявлення сигналу вторинної мітки вказує на наявність білка.

У ще одному варіанті здійснення винаходу експресію білка, кодованого біомаркером, детектують за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). В одному варіанті здійснення винаходу "сендвіч-ELISA" включає покривання планшета іммобілізованим антитілом; додавання зразка, у якому будь-який присутній антиген зв'язується з іммобілізованим антитілом; додавання детектуючого антитіла, яке також зв'язує антиген; додавання зв'язаного з ферментом вторинного антитіла, яке зв'язується з детектуючим антитілом; і додавання субстрату, який перетворюється ферментом на вторинному антитілі в детектовану форму. Виявлення сигналу від вторинного антитіла вказує на наявність антигенного білка біомаркера.

У ще одному варіанті здійснення винаходу експресію біомаркера оцінюють з використанням генного чипа або мікроматриці. Такі методи знаходяться у межах знань фахівця в даній галузі.

Термін "біологічний зразок", як використовується в даному описі, стосується будь-якої тканини або рідини від пацієнта, який придатний для виявлення біомаркера, такого як статус експресії MCL-1 і/або BCL-X_L. Приклади придатних біологічних зразків включають, але не обмежуються ними, біопсійні тканини і/або клітини, наприклад тверду пухлину, лімфатичний вузол, запалені тканини, тканини і/або клітини, що беруть участь у стані або захворюванні, кров, плазму, серозну рідину, спинномозкову рідину, слину, сечу, лімфу, цереброспінальну рідину і таке інше. Інші придатні біологічні зразки будуть добре відомі фахівцям у даній галузі. Біологічний зразок може бути проаналізований на експресію і/або мутацію біомаркера з використанням будь-якого методу, відомого в даній галузі, і може бути одержаний з використанням методів, які не виходять за рамки звичайних знань практикуючого клініциста. В одному варіанті здійснення винаходу біологічний зразок містить клітини крові.

Даний винахід включає наступні конкретні варіанти здійснення відносно персоналізованої медицини для пацієнтів, що страждають на рак:

Варіант здійснення I. Спосіб лікування пацієнта, що має рак, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу пацієнту, де клітини пацієнта мають біомаркер, і біомаркер являє собою надекспресію MCL-1, надекспресію BCL-X_L або спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.

Варіант здійснення II. Спосіб лікування пацієнта, що має рак, який включає:

(а) визначення рівня експресії MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L у біологічному зразку від пацієнта, і, коли рівень експресії вище, ніж рівень контрольного зразка, наприклад зразок від здорового пацієнта, не ураженого захворюванням, або пацієнта, що має рак без надекспресії MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L,

(b) введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

Варіант здійснення III. Спосіб лікування раку, який надекспресує MCL-1, BCL-X_L або MCL-1 і BCL-X_L, у пацієнта, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

Варіант здійснення IV. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення I-III, де пацієнту вводять щонайменше один додатковий протираковий засіб.

Варіант здійснення V. Спосіб за варіантом здійснення IV, де щонайменше один додатковий протираковий засіб являє собою інгібітор BCL-X_L, наприклад ABT-199.

Варіант здійснення V. Спосіб за варіантом здійснення IV, де щонайменше один додатковий протираковий засіб являє собою інгібітор MCL-1.

Варіант здійснення VI. Спосіб лікування людини, що має TNBC, який включає:

(а) одержання біологічного зразка від пацієнта;

(b) визначення, чи буде біологічний зразок спільно надекспресувати MCL-1 і BCL-X_L; і

(с) введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу, якщо біологічний зразок показує спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.

Варіант здійснення VII. Спосіб лікування людини, що має рак, наприклад TNBC, який включає:

5 (а) вимірювання рівня експресії MCL-1 у біологічному зразку, зібраному у пацієнта, до введення сполуки винаходу суб'єкту;

(b) визначення того, чи є рівень експресії MCL-1 вище стандартного заданого порогового значення; і

10 (с) введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу і, необов'язково, інгібітору MCL-1 пацієнту, якщо рівень експресії MCL-1 вище, ніж стандартне задане порогове значення.

Варіант здійснення VIII. Спосіб лікування людини, що має рак, наприклад TNBC, який включає:

(а) вимірювання рівня експресії BCL-X_L у біологічному зразку, зібраному у пацієнта, до введення сполуки винаходу суб'єкту;

15 (b) визначення того, чи є рівень експресії BCL-X_L вище стандартного заданого порогового значення; і

(с) введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу і, необов'язково, інгібітору BCL-X_L пацієнту, якщо рівень експресії BCL-X_L вище, ніж стандартне задане порогове значення.

20 Варіант здійснення IX. Спосіб лікування раку, наприклад TNBC, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу і, необов'язково, інгібітору MCL-1 пацієнту, що має підвищений рівень експресії MCL-1.

Варіант здійснення X. Спосіб лікування раку, наприклад TNBC, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу і, необов'язково, інгібітору BCL-X_L пацієнту, що має підвищений рівень експресії BCL-X_L.

25 В іншому варіанті здійснення винахід надає спосіб лікування людини, що має TNBC, який включає введення пацієнту терапевтично ефективних кількостей сполуки винаходу і інгібітору MCL-1.

В іншому варіанті здійснення винахід надає спосіб лікування людини, що має TNBC, який включає введення пацієнту терапевтично ефективних кількостей сполуки винаходу і інгібітору BCL-X_L.

30 У способах даного винаходу терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу, типово одержаної відповідно до фармацевтичної практики, вводять людині, що потребує цього. Чи показане таке лікування, залежить від конкретного випадку і підлягає медичній оцінці (діагностиці), яка враховує ознаки, симптоми і/або порушення, які присутні, ризики розвитку конкретних ознак, симптомів і/або порушень і інші фактори.

35 Сполуку винаходу можна вводити будь-яким придатним способом, наприклад пероральним, букальним, інгальційним, сублінгвальним, ректальним, вагінальним, інтрацистернальним або інтратекальним через поперекову пункцію, трансуретральним, назальним, черешкірним, тобто трансдермальним або парентеральним (включаючи внутрішньовенну, внутрішньом'язову, підшкірну, внутрішньокоронарну, внутрішньошкірну, інтрацистернальну, внутрішньоочеревинну, внутрішньосуглобову, інтратекальну, ретробульбарну, внутрішньолегеневу ін'єкцію і/або хірургічну імплантацію на конкретній ділянці) введенням. Парентеральне введення може бути здійснене з використанням голки і шприца або з використанням методу високого тиску.

40 Фармацевтичні композиції включають ті, у яких сполуку винаходу вводять в ефективній кількості для досягнення наміченої мети. Правильна лікарська форма, спосіб введення і дозування визначаються лікарем з урахуванням діагностованого стану або захворювання. Кількість і інтервал дозування можна регулювати індивідуально для забезпечення рівнів сполуки винаходу, які є достатніми для підтримання терапевтичного ефекту.

45 Токсичність і терапевтична ефективність сполук винаходу можуть бути визначені стандартними фармацевтичними способами в клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад, для визначення максимальної переносимої дози (МПД) сполуки, яка визначається як найбільша доза, що не викликає токсичності у тварин. Співвідношення доз між максимальною переносимою дозою і терапевтичним ефектом (наприклад, інгібування росту пухлини) являє собою терапевтичний індекс. Дозування може варіюватися в межах цього діапазону залежно від використовуваної лікарської форми і використовуваного способу введення. Визначення терапевтично ефективної кількості не виходить за рамки можливості фахівця в даній галузі, особливо у світлі докладного опису, представленого в даному документі.

50 Терапевтично ефективна кількість сполуки, яка потрібна для застосування в терапії, варіюється залежно від характеру стану, що підлягає лікуванню, періоду часу, протягом якого потрібна активність, і віку і стану пацієнта, і в остаточному підсумку визначається лікарем.

Розмір дозування і інтервали дозування можуть бути встановлені індивідуально для забезпечення рівнів у плазмі деструктора бромодоменвісних білків ВЕТ, які є достатніми для підтримання бажаних терапевтичних ефектів. Бажану дозу зручно вводити у вигляді разової дози або у вигляді декількох доз, що вводяться через відповідні інтервали, наприклад у вигляді однієї, двох, трьох, чотирьох або більше піддоз на день. Часто потрібне або бажане багаторазове приймання. Наприклад, сполуку винаходу можна вводити з частотою: чотириразова доза, що приймається однократно на день при чотириденному інтервалі ($q4d \times 4$); чотириразова доза, що приймається однократно на день при триденному інтервалі ($q3d \times 4$); однократна доза, що приймається раз на день при п'ятиденному інтервалі ($qd \times 5$); однократна доза, що приймається раз на тиждень протягом трьох тижнів ($qw \times 3$); п'ять щоденних приймань, два дні відпочинку, і наступні 5 щоденних приймань ($5/2/5$); або будь-який інший режим приймання, установлений належним чином для конкретних обставин.

Сполука винаходу, використовувана в способі даного винаходу, може бути введена в кількості від приблизно 0,005 до приблизно 500 міліграмів на дозу, від приблизно 0,05 до приблизно 250 міліграмів на дозу або від приблизно 0,5 до приблизно 100 міліграмів на дозу. Наприклад, сполуку винаходу можна вводити, з розрахунку на дозу, у кількості приблизно 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 або 500 міліграмів, включаючи всі дози в інтервалі від 0,005 до 500 міліграмів.

Дозування композиції, що містить сполуку винаходу, або композиції, що містить теж саме, може становити від приблизно 1 нг/кг до приблизно 200 мг/кг, від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 100 мг/кг або від приблизно 1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг. Дозування композиції може бути будь-яким дозуванням, включаючи, але не обмежуючись цим, приблизно 1 мкг/кг. Дозування композиції може бути будь-яким дозуванням, включаючи, але не обмежуючись ними, приблизно 1 мкг/кг, приблизно 10 мкг/кг, приблизно 25 мкг/кг, приблизно 50 мкг/кг, приблизно 75 мкг/кг, приблизно 100 мкг/кг, приблизно 125 мкг/кг, приблизно 150 мкг/кг, приблизно 175 мкг/кг, приблизно 200 мкг/кг, приблизно 225 мкг/кг, приблизно 250 мкг/кг, приблизно 275 мкг/кг, приблизно 300 мкг/кг, приблизно 325 мкг/кг, приблизно 350 мкг/кг, приблизно 375 мкг/кг, приблизно 400 мкг/кг, приблизно 425 мкг/кг, приблизно 450 мкг/кг, приблизно 475 мкг/кг, приблизно 500 мкг/кг, приблизно 525 мкг/кг, приблизно 550 мкг/кг, приблизно 575 мкг/кг, приблизно 600 мкг/кг, приблизно 625 мкг/кг, приблизно 650 мкг/кг, приблизно 675 мкг/кг, приблизно 700 мкг/кг, приблизно 725 мкг/кг, приблизно 750 мкг/кг, приблизно 775 мкг/кг, приблизно 800 мкг/кг, приблизно 825 мкг/кг, приблизно 850 мкг/кг, приблизно 875 мкг/кг, приблизно 900 мкг/кг, приблизно 925 мкг/кг, приблизно 950 мкг/кг, приблизно 975 мкг/кг, приблизно 1 мг/кг, приблизно 5 мг/кг, приблизно 10 мг/кг, приблизно 15 мг/кг, приблизно 20 мг/кг, приблизно 25 мг/кг, приблизно 30 мг/кг, приблизно 35 мг/кг, приблизно 40 мг/кг, приблизно 45 мг/кг, приблизно 50 мг/кг, приблизно 60 мг/кг, приблизно 70 мг/кг, приблизно 80 мг/кг, приблизно 90 мг/кг, приблизно 100 мг/кг, приблизно 125 мг/кг, приблизно 150 мг/кг, приблизно 175 мг/кг, приблизно 200 мг/кг або більше. Перераховані вище дозування є середніми значеннями, що наводяться як приклад, але можуть включати індивідуальні випадки, при яких переважно більш високе або низьке дозування, і такі дозування входять в обсяг даного винаходу. На практиці лікар визначає фактичний режим дозування, що найкращим чином придатний конкретному пацієнту, який може варіюватися залежно від віку, маси і відповіді на лікування конкретного пацієнта.

Як зазначено вище, сполуку винаходу можна вводити в комбінації з другим терапевтично активним засобом. У деяких варіантах здійснення другий терапевтичний засіб є епігенетичним лікарським засобом. Як використовується в даному описі, термін "епігенетичний лікарський засіб" стосується терапевтичного засобу, який націлений на епігенетичний регулятор. Приклади епігенетичних регуляторів включають метилтрансферази лізину гістону, метилтрансферази аргініну гістону, деметилази гістону, гістондеацетилази, ацетилази гістону і ДНК-метилтрансферази. Інгібітори гістондеацетилази включають, але не обмежуються ними, вориностат.

В іншому варіанті здійснення хімотерапевтичні засоби або інші антипроліферативні засоби можуть бути об'єднані зі сполукою винаходу для лікування проліферативних захворювань і раку. Приклади терапій і протиракових засобів, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками винаходу, включають хірургічне втручання, променеву терапію (наприклад, гамма-випромінювання, променева терапія нейтронним пучком, променева терапія електронним пучком, протонна терапія, брахітерапія і системні радіоактивні ізотопи), ендокринну терапію, терапію з використанням модифікаторів біологічної відповіді (наприклад, інтерферон, інтерлейкін, фактор некрозу пухлини (TNF)), гіпертермію і кріотерапію, засіб для ослаблення будь-якого несприятливого ефекту (наприклад, протиблювотний засіб) і будь-який інший

дозволений хіміотерапевтичний лікарський засіб.

Приклади антипроліферативних сполук включають, але не обмежуються ними, інгібітор ароматази; антиестрогени; антиандрогени; агоністи гонадореліну; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; агенти, активні відносно мікротрубочок; алкілувальний агент;
 5 ретиноїд, каротеноїд або токоферол; інгібітор циклооксигенази; інгібітор MMP; інгібітор mTOR; антиметаболіти; сполуки платини; інгібітор метіонінамінопептидази; бісфосфонат; антипроліферативне антитіло; інгібітор гепаранази; інгібітор онкогенних Ras-ізоформ; інгібітор теломерази; інгібітор протеасоми; сполуку, використовувану для лікування гематологічних злоякісних новоутворень; інгібітор Flt-3; інгібітор Hsp90; інгібітор кінезинового білка веретена;
 10 інгібітор MEK; протипухлинний антибіотик; нітрозосечовину; сполуки, націлені/знижуючі активність протеїн- або ліпідкінази; сполуки, націлені/знижуючі активність протеїн- або ліпідфосфатази, або будь-яку додаткову антиангіогенну сполуку.

Необмежувальні приклади інгібіторів ароматази включають, але не обмежуються ними, стероїди, такі як атаместан, екземестан і форместан, а також нестероїди, такі як аміноглютетимід, роглетимід, піридоглютетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол і летрозол.

Необмежувальні приклади антиестрогенів включають, але не обмежуються ними, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен і ралоксифену гідрохлорид. Антиандрогени включають, але не обмежуються ними, бікалутамід. Агоністи гонадореліну включають, але не обмежуються ними, абарелікс, гозерелін і гозереліну ацетат.

Ілюстративні інгібітори топоізомерази I включають, але не обмежуються ними, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотецин і його аналоги, 9-нітрокамптотецин і макромолекулярний кон'югат камптотецину PNU-166148. Інгібітори топоізомерази II включають, але не обмежуються ними, антрацикліни, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин і неморубіцин;
 25 антрахінони, такі як мітоксантрон і лосоксантрон; і подофілотоксини, такі як етопозид і теніпозид.

Агенти, активні відносно мікротрубочок, включають стабілізуючі мікротрубочки і дестабілізуючі мікротрубочки сполуки і інгібітори полімеризації мікротубуліну, включаючи, але не обмежуючись ними, таксани, такі як паклітаксел і доцетаксел; алкалоїди барвінку, такі як вінбластин, вінбластинсульфат, вінкрестин і вінкрестинсульфат, і вінорелбін; дискодермоліди; колхіцин і епотилони і їх похідні.

Необмежувальні приклади алкілувальних засобів включають циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан і нітрозосечовини, такі як кармустин і ломустин.

Необмежувальні приклади інгібіторів циклооксигенази включають інгібітори Cox-2, 5-алкілзаміщену 2-ариламінофенілоцтову кислоту і її похідні, такі як целекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, валдекоксиб або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтову кислоту, наприклад луміракоксиб.

Необмежувальні приклади інгібіторів матриксних металопротеїназ ("інгібітори MMP") включають колагенові пептидоміметичні і непептидоміметичні інгібітори, похідні тетрацикліну, батимастат, маримастат, приномастат, метастат, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B і AAJ996.

Необмежувальні приклади інгібіторів mTOR включають сполуки, які інгібують об'єкт впливу рапаміцину у ссавців (mTOR) і мають антипроліферативну активність, такі як сиролімус, еверолімус, CCI-779 і ABT578.

Необмежувальні приклади антиметаболітів включають 5-фторурацил (5-FU), капецитабін, гемцитабін, деметилуючі ДНК сполуки, такі як 5-азацитидин і децитабін, метотрексат і едатрексат і антагоністи фолієвої кислоти, такі як пеметрексед.

Необмежувальні приклади сполук платини включають карбоплатин, цисплатин і оксаліплатин.

Необмежувальні приклади інгібіторів метіонінамінопептидази включають бенгамід або його похідне і PPI-2458.

Необмежувальні приклади бісфосфонатів включають етидронову кислоту, клодронову кислоту, тилудонову кислоту, памідронову кислоту, алендронову кислоту, ібандонову кислоту, ризедонову кислоту і золедронову кислоту.

Необмежувальні приклади антипроліферативних антитіл включають трастузумаб, трастузумаб-DM1, цетуксимаб, бевацизумаб, ритуксимаб, PR064553 і 2C4. Термін "антитіло" включає інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, мультиспецифічні антитіла, утворені щонайменше з двох інтактних антитіл, і фрагменти антитіл, за умови, що вони проявляють бажану біологічну активність.

Необмежувальні приклади інгібіторів гепаранази включають сполуки, які націлюються,

знижують або інгібують руйнування сульфату гепарину, такі як PI-88 і OGT2115.

Термін "інгібітор онкогенних Ras-ізоформ", такий як H-Ras, K-Ras або N-Ras, як використовується в даному описі, стосується сполуки, яка націлюється, знижує або інгібує онкогенну активність Ras, наприклад інгібітор фарнезилтрансферази, такий як L-744832, DK8G557, типіфарніб і лонафарніб.

Необмежувальні приклади інгібіторів теломерази включають сполуки, які націлюються, знижують або інгібують активність теломерази, такі як сполуки, які інгібують теломеразний рецептор, такий як теломестатин.

Необмежувальні приклади інгібіторів протеасоми включають сполуки, які націлюються, знижують або інгібують активність протеасоми, включаючи, але не обмежуючись ними, бортезомід.

Фраза "сполуки, використовувані для лікування гематологічних злоякісних утворень", як використовується в даному описі, включає інгібітори FMS-подібних тирозинкіназ, які є сполуками, що націлюються, зменшують або інгібують активність рецепторів FMS-подібних тирозинкіназ (Flt-3R); інтерферон, 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (Ara-C) і бісульфан; і інгібітори ALK, які є сполуками, які націлюються, знижують або інгібують кінази анапластичної лімфоми.

Необмежувальні приклади інгібіторів Flt-3 включають PKC412, мідостаурин, похідне стауроспорину, SU11248 і MLN518.

Необмежувальні приклади інгібіторів Hsp90 включають сполуки, які виявляють спрямований вплив, ослабляють або інгібують властиву Hsp90 АТФазну активність; або розщеплюють, виявляють спрямований вплив, ослабляють або інгібують білки-клієнти Hsp90 через убіквітиновий протеасомний шлях. Сполуки, які виявляють спрямований вплив, знижують або інгібують властиву Hsp90 АТФазну активність, являють собою, зокрема, сполуки, білки або антитіла, які інгібують АТФазну активність Hsp90, наприклад 17-аліламіно, 17-деметоксигелданаміцин (17AAG), похідне гелданаміцину; інші споріднені з гелданаміцином сполуки; радикали і інгібітори HDAC.

Фраза "сполука, націлене на/знижуюча активність протеїн- або ліпідкінази або активність протеїн- або ліпідфосфатази, або будь-яка додаткова антиангіогенна сполука", як використовується в даному описі, включає інгібітори протеїнтирозинкінази і/або серин- і/або треонінкінази або інгібітори ліпідкінази, як, наприклад, а) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецепторів фактора росту тромбоцитів (PDGFR), така як сполука, яка націлена на, зменшує або інгібує активність PDGFR, наприклад похідні N-феніл-2-піримідинаміну, такі як іматиніб, SU101, SU6668 і GFB-111; б) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецепторів фактора росту фібробластів (FGFR); в) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецептора інсуліноподібного фактора росту I (IGF-IR), така як сполука, яка націлена на, зменшує або інгібує активність IGF-IR; г) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність сімейства Trk-рецепторних тирозинкіназ або інгібіторів ефрину B4; е) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність сімейства Axl-рецепторних тирозинкіназ; ф) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецепторної тирозинкінази Ret; г) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецепторної тирозинкінази Kit/SCFR, така як іматиніб; h) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецепторної тирозинкінази c-Kit, така як іматиніб; i) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність членів сімейства c-Abl, продукти злиття їх генів (наприклад, Bcr-Abl кіназа) і мутанти, такі як похідне N-феніл-2-піримідинаміну, таке як іматиніб або нілотиніб; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 або дазатиніб; j) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність членів сімейства протеїнкінази C (PKC) і Raf серин/треонінових кіназ, представників членів сімейства MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt і Ras/MAPK, і/або членів сімейства цикліназалежних кіназ (CDK), таких як похідне стауроспорину, розкриті в патенті США № 5093330, таке як мідостаурин; приклади додаткових сполук включають UCN-01, сафінгол, BAY 43-9006, бріостатин 1, перифосин; ілмофосин; RO 318220 і RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; сполуку ізохіноліну; інгібітор фарнезилтрансферази; PD184352 або QAN697, або AT7519; к) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність протеїнтирозинкінази, така як іматинібу мезилат або тирфостин, такий як тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)енантіомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG 957 і адафостин (адамантиловий ефір 4-[(2,5-дигідроксифеніл)метил]аміно}бензойної кислоти, NSC 680410, адафостин); л) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність сімейства рецепторних тирозинкіназ епідермального фактора росту (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- і гетеродимерів) і їх мутантів, така як CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб,

цетуксимаб, гефінітиб, ерлотиніб, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, антитіла E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 і E7.6.3 і похідні 7H-піроло[2,3-d]піримідину; і m) сполука, яка націлена на, знижує або інгібує активність рецептора c-Met.

Типові сполуки, які націлюються на, зменшують або інгібують активність протеїн- або ліпідфосфатази, включають інгібітори фосфатази 1, фосфатази 2A або CDC25, такі як ооадаїкова кислота або її похідне.

Інші антиангіогенні сполуки включають сполуки, що мають інший механізм їх активності, не пов'язаний з інгібуванням протеїн- або ліпідкінази, наприклад талідомід і TNF-470.

Додаткові, необмежувальні, приклади хіміотерапевтичних сполук, одна або декілька з яких можуть бути використані в комбінації з даним деструктором BET-бромодому, включають: даунорубіцин, адріаміцин, Ara-C, VP-16, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин, карбоплатин, РКC412, 6-меркаптопурин (6-MP), флударабін фосфат, октреотид, SOM230, FTY720, 6-тіогуанін, кладрибін, 6-меркаптопурин, пентостатин, гідроксисечовина, похідні 2-гідроксі-1H-ізоіндол-1,3-діону, 1-(4-хлораніліно)-4-(4-піридилметил)фталазин або його фармацевтично прийнятна сіль, 1-(4-хлораніліно)-4-(4-піридилметил)фталазину сукцинат, ангіостатин, ендостатин, амід антранілової кислоти, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, бевацизумаб, rhuMAb, rhuFab, макуген; інгібітори FLT-4, інгібітори FLT-3, IgG1-антитіла VEGFR-2, RPI 4610, бевацизумаб, порфімер натрію, анекорват, триамцинолон, гідрокортизон, 11-а-епігідрокортизол, кортексолон, 17а-гідроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, естрон, дексаметазон, флуоцинолон, рослинний алкалоїд, гормональну сполуку і/або антагоніст, модифікатор біологічної відповіді, такий як лімфокін або інтерферон, антисмисловий олігонуклеотид або олігонуклеотидне похідне, shRNA і siRNA.

Інші приклади других терапевтичних засобів, один або декілька з яких можуть бути також об'єднані з даним деструктором BET-бромодому, включають, але не обмежуються ними: для лікування хвороби Альцгеймера, такі як донепезил і ривастигмін; лікування хвороби Паркінсона, такі як L-DOPA/карбідopa, ентакапон, ропінірол, праміпексол, бромокриптин, перголід, тригексифенідил і амантадин; засіб для лікування розсіяного склерозу (MS), такий як бета-інтерферон (наприклад, AVONEX® (авонекс) і REBIF® (рефіб)), глатирамеру ацетат і мітоксантрон; лікування астми, такі як альбутерол і монтелукаст; засіб для лікування шизофренії, такий як зипрекса, риспердал, сероквель і галоперидол; протизапальні засоби, такі як кортикостероїд, блокатор TNF, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід і сульфасалазин; імуномодулюючий засіб, включаючи імунодепресивні засоби, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолату мофетил, інтерферон, кортикостероїд, циклофосфамід, азатіоприн і сульфасалазин; нейротрофічний фактор, такий як інгібітор ацетилхолінестерази, інгібітор MAO, інтерферон, антиконвульсивний засіб, блокатор іонного каналу, рилузол або засіб проти хвороби Паркінсона; засіб для лікування серцево-судинних захворювань, такий як бета-блокатор, інгібітор ACE, діуретик, нітрат, блокатор кальцієвих каналів або статин; засіб для лікування захворювання печінки, такий як кортикостероїд, холестирамін, інтерферон і протівірусний засіб; засіб для лікування захворювань крові, такий як кортикостероїд, протилейкозний засіб або фактор росту; або засіб для лікування імунодефіцитних станів, такий як гамма-глобулін.

Вищевказані другі терапевтично активні засоби, один або декілька з яких можуть бути використані в комбінації зі сполукою винаходу, одержують і вводять, як описано в даній галузі.

Сполуки винаходу звичайно вводять у суміші з фармацевтичним носієм, вибраним з урахуванням передбачуваного способу введення і стандартної фармацевтичної практики. Фармацевтичні композиції для застосування відповідно до даного винаходу виготовляють звичайним чином з використанням одного або декількох фізіологічно прийнятних носіїв, що включають ексципієнти і/або допоміжні речовини, які полегшують переробку сполуки винаходу.

Ці фармацевтичні композиції можуть бути одержані, наприклад, звичайними способами змішування, розчинення, гранулювання, дражування, емульгування, інкапсулювання, включення або ліофілізації. Правильний склад композиції залежить від вибраного шляху введення. Коли терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу вводять перорально, композиція звичайно знаходиться у формі таблетки, капсули, порошку, розчину або еліксиру. При введенні у вигляді таблеток композиція додатково може містити твердий носій, такий як желатин або ад'ювант. Таблетка, капсула і порошок містять від приблизно 0,01 % до приблизно 95 % і переважно від приблизно 1 % до приблизно 50 % сполуки винаходу. При введенні в рідкій формі може бути доданий рідкий носій, такий як вода, петролеум або масла тваринного або рослинного походження. Рідка форма композиції може додатково містити фізіологічний сольовий розчин, декстрозу або інші сахаридні розчини або гліколі. При введенні в рідкій формі композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 90 % і переважно від приблизно 1 % до приблизно 50

% по масі сполуки винаходу.

Коли терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу вводять шляхом внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції, композиція знаходиться у формі апірогенного парентерально прийнятного водного розчину. Одержання таких парентерально прийнятних розчинів, що мають відповідні рН, ізотонічність, стабільність і таке інше, знаходиться в межах кваліфікації фахівців у даній галузі. Переважна композиція для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції звичайно містить ізотонічний носій.

Сполуки винаходу можуть бути легко об'єднані з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній галузі. Стандартні фармацевтичні носії описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995. Такі носії дозволяють вводити активні засоби у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, суспензій і т.п. для перорального приймання пацієнтом, що проходить лікування. Фармацевтичні препарати для перорального застосування можуть бути одержані шляхом додавання сполуки винаходу до твердого ексципієнта, необов'язкового подрібнювання одержаної суміші і обробки суміші гранулами після додавання придатних допоміжних речовин, якщо бажано, для одержання таблеток або ядер драже. Придатні ексципієнти включають, наприклад, наповнювачі і целюлозні препарати. При бажанні можна додавати дезінтегруючі агенти.

Сполука винаходу може бути складена для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад шляхом болюсної ін'єкції або безперервної інфузії. Склади для ін'єкцій можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, наприклад в ампулах або в багатодозових контейнерах, з додаванням консерванту. Композиції можуть знаходитися в таких формах як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях і можуть містити допоміжні речовини, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водні розчини активного засобу у водорозчинній формі. Крім того, суспензії сполуки винаходу можуть бути одержані у вигляді придатних масляних суспензій для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла або синтетичні складні ефіри жирних кислот. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори або агенти, які підвищують розчинність сполук і дозволяють одержувати висококонцентровані розчини. Альтернативно, дана композиція може бути у вигляді порошку для одержання перед використанням складу з придатним носієм, наприклад зі стерильною водою, що не містить пірогенів.

Сполуки винаходу також можуть бути складені в ректальних композиціях, таких як супозиторії або утримуючі клізми, наприклад, що містять звичайні основи для супозиторіїв. На доповнення до складів, описаних раніше, сполука винаходу також може бути складена у вигляді депо-препарату. Такі склади з тривалою дією можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполука винаходу може бути складена з використанням придатних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, у вигляді емульсії в прийнятному маслі) або іонообмінних смол.

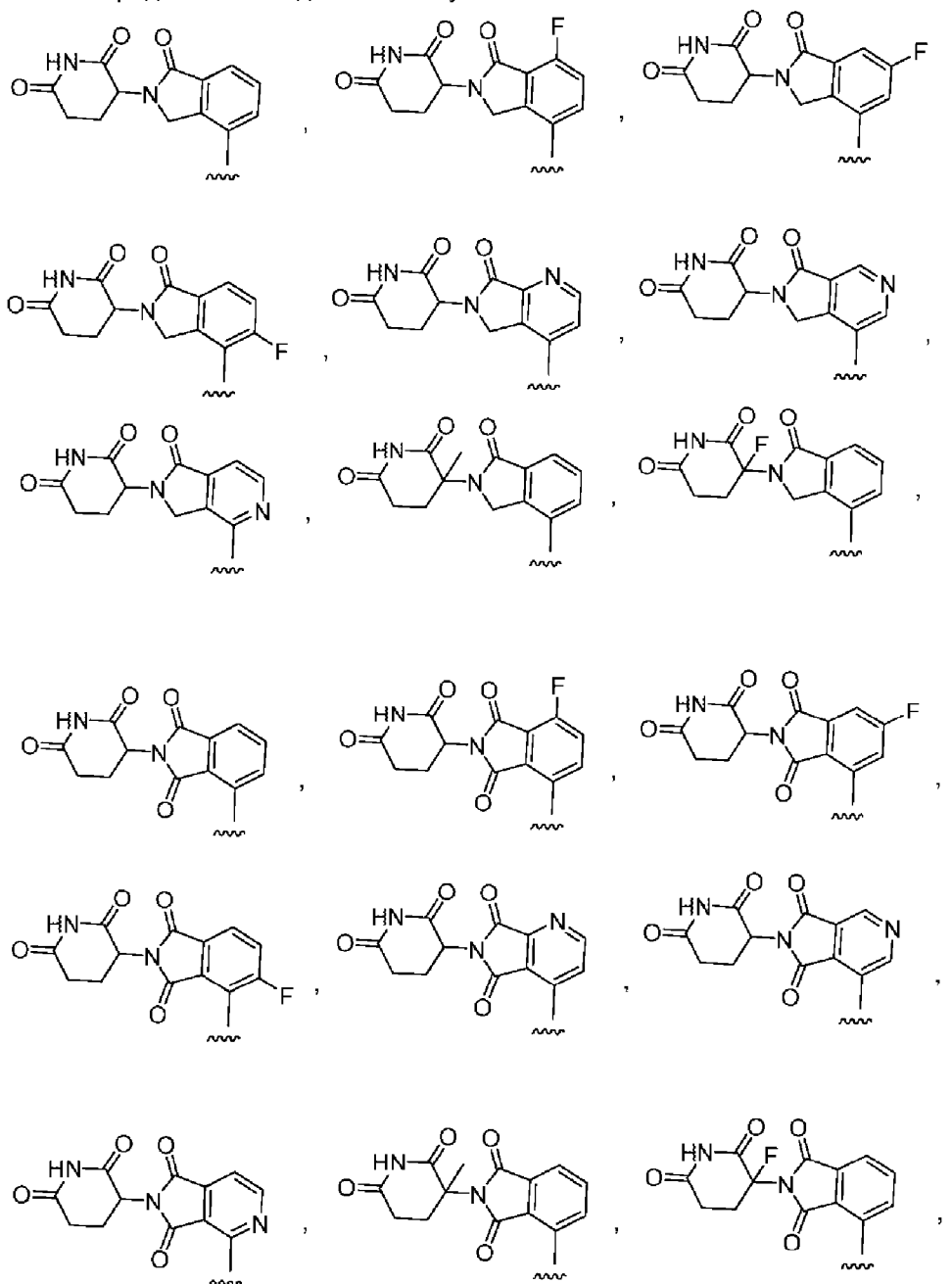
Зокрема, сполуки винаходу можуть вводитися перорально, букально або сублінгвально у формі таблеток, що містять ексципієнти, такі як крохмаль або лактоза, або в капсулах або овулах, окремо або в суміші з ексципієнтами, або у формі еліксирів або суспензій, що містять ароматизатори або барвники. Такі рідкі препарати можуть бути одержані з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспендуючі агенти. Сполуку винаходу також можна вводити парентерально, наприклад внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або інтракоронарно. Для парентерального введення сполуку винаходу звичайно використовують у вигляді стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад солі або моносахариди, такі як маніт або глюкоза, щоб зробити розчин ізотонічним з кров'ю.

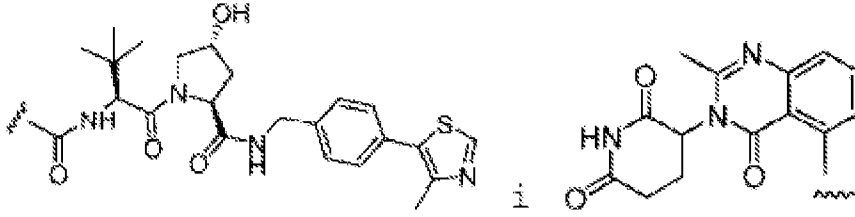
В іншому варіанті здійснення даний винахід надає набори, які містять сполуку винаходу (або композицію, що містить сполуку винаходу), упаковану таким чином, щоб полегшити її використання в здійсненні способів даного винаходу. В одному варіанті здійснення, набір включає сполуку винаходу (або композицію, що містить сполуку винаходу), упаковану в контейнер, наприклад герметичний флакон або посудину, з інструкцією, прикріпленою до контейнера або включеною в набір, яка описує використання сполуки або композиції для здійснення способу винаходу. В одному варіанті здійснення, сполуку або композицію упаковують у стандартну лікарську форму. Набір додатково може включати пристрій, придатний для введення композиції відповідно до передбачуваного способу введення.

Термін "бромодомен BET" або "BET-бромодоменний білок" або "BET", як використовується в даному описі, означає один або декілька з BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t або його ізоформу або

мутант.

"Моновалентний радикал ліганду для білка E3 убіквітинлігаза" одержують видаленням водню або іншого придатного атома, наприклад Br, I, або групи, наприклад -OH, з вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. Видалення атома водню або іншого придатного атома або групи полегшує зв'язування вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза з інгібітором бромодомену ВЕТ з одержанням гетеробіфункціональної сполуки, що має формулу I. В одному варіанті здійснення атом водню видаляють із будь-якої придатної -NH₂-групи вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. В іншому варіанті здійснення атом водню видаляють із будь-якої придатної -OH-групи вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. В іншому варіанті здійснення атом водню видаляють із будь-якої придатної -N(H)-групи вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. В іншому варіанті здійснення атом водню видаляють із будь-якої придатної групи -CH₃, -CH₂-, -CH= вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. В іншому варіанті здійснення, атом водню видаляють із будь-якої придатної групи -OH вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. В іншому варіанті здійснення, атом Br або I видаляють із будь-якої придатної арильної або гетероарильної групи вихідного ліганду білка E3 убіквітинлігаза. Типові необмежувальні моновалентні радикали лігандів білка E3 убіквітинлігаза включають:





"Ліганд для білка E3 убіквітинлігаза" або "вихідний ліганд для білка E3 убіквітинлігаза", або "ліганд білка E3 убіквітинлігаза" і таке інше стосуються сполуки, яка зв'язує, наприклад інгібує, білок E3 убіквітинлігаза, включаючи білок фон Гіппеля-Ліндау (VHL). Ліганди для білка E3 убіквітинлігаза відомі фахівцям у даній галузі. Типові необмежувальні ліганди для білка E3 убіквітинлігаза включають лікарські засоби на основі фталіміду, такі як талідомід.

Термін "захворювання або стан, при якому руйнування бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь" стосується захворювання або стану, при якому щонайменше один з BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t, і/або дія щонайменше одного з BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t, є важливим або необхідним, наприклад, для початку, прогресування, експресії цього захворювання або стану, або захворювання або стану, що, як відомо, підлягає лікуванню інгібітором або деструктором бромодоменвмісних білків BET. Приклади таких станів включають, але не обмежуються ними, рак, хронічне аутоімунне захворювання, запальне захворювання, проліферативне захворювання, сепсис і вірусну інфекцію. Фахівець у даній галузі легко може визначити, чи лікує сполука захворювання або стан, опосередкований BET-бромодоменом, для будь-якого конкретного типу клітини, наприклад, за допомогою аналізів, які зручно використовувати для оцінки активності конкретних сполук.

Термін "другий терапевтичний засіб" стосується терапевтичного засобу, який відрізняється від сполуки винаходу і який, як відомо, лікує захворювання або стан, що представляє інтерес. Наприклад, коли раком є захворювання або стан, що представляє інтерес, другим терапевтичним засобом може бути відомий хіміотерапевтичний засіб, такий як таксол або випромінювання, наприклад.

Термін "захворювання" або "стан" позначає порушення і/або аномалії, які, як правило, розглядаються як патологічні стани або функції і які можуть проявлятися у вигляді певних ознак, симптомів і/або дисфункцій. Як показано нижче, сполука винаходу являє собою деструктор бромодоменвмісних білків BET і може використовуватися для лікування захворювань і станів, при яких руйнування бромодоменвмісних білків BET забезпечує користь.

Як використовується в даному описі, терміни "проводити лікування", "лікувати", "лікування" стосуються усунення, зменшення або ослаблення захворювання або стану і/або симптомів, пов'язаних з ним. Хоча це не виключено, лікування захворювання або стану не вимагає повного усунення захворювання, стану або симптомів, пов'язаних з ним. Як використовується в даному описі, терміни "проводити лікування", "лікувати", "лікування" можуть включати "профілактичне лікування", яке стосується зменшення ймовірності повторного розвитку захворювання або стану або повторення раніше контрольованого захворювання або стану у суб'єкта, який не має, але має ризик або може бути сприйнятливий до відновлення захворювання або стану або рецидиву захворювання або стану. Термін "лікування" і синоніми передбачають введення терапевтично ефективною кількістю сполуки винаходу індивідууму, що потребує такого лікування.

У розумінні винаходу "лікування" також включає профілактику рецидивів або фазову профілактику, а також лікування гострих або хронічних ознак, симптомів і/або дисфункцій. Лікування може бути орієнтоване на симптоматичне лікування, наприклад для пригнічення симптомів. Воно може бути здійснене протягом короткого періоду часу, орієнтоване на середньострокове лікування або може бути довгостроковим лікуванням, наприклад у рамках підтримувальної терапії.

Термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна доза", як використовується в даному описі, стосується кількості активного інгредієнта(ів), яка є достатньою, коли вводиться способом за винаходом, для ефективною доставки активного інгредієнта(ів) для лікування стану або захворювання, що представляє інтерес, індивідууму, що потребує цього. У випадку раку або іншого проліферативного захворювання, терапевтично ефективна кількість засобу може зменшувати (тобто уповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) небажану клітинну проліферацію; зменшувати кількість ракових клітин; зменшити розмір пухлини; інгібувати (тобто уповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) інфільтрацію ракових клітин у периферичні органи; інгібувати (тобто уповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) метастази пухлин; інгібувати, до деякої міри, ріст пухлини; зменшувати передачу сигналу BET-бромодомену в клітинах-мішенях; і/або полегшувати, до деякої міри, один або декілька симптомів, пов'язаних з

раком. Залежно від ступеня, у якому сполука або композиція, що вводиться, запобігає росту і/або знищує існуючі ракові клітини, вона може бути цитостатичною і/або цитотоксичною.

Термін "контейнер" означає будь-яку ємність і закупорювальну кришку до неї, придатні для зберігання, доставки, дозування і/або поводження з фармацевтичним продуктом.

5 Термін "листівка-вкладиш" означає інформацію, що супроводжує фармацевтичний продукт, яка надає опис того, як вводити продукт, разом з даними про безпеку і ефективність, необхідними, щоб дати можливість лікарю, фармацевту і пацієнту прийняти обґрунтоване рішення щодо використання продукту. Листок-вкладиш звичайно розглядається як "етикетка" для фармацевтичного продукту.

10 "Спільне введення", "введення в комбінації", "одночасне введення" і подібні фрази означають, що два або більше засобів вводять спільно суб'єкту, що одержує лікування. Визначення "спільно" означає, що кожний засіб вводиться або в один момент часу, або послідовно в будь-якому порядку в різні моменти часу. Якщо ж введення не одночасне, це означає, що засоби вводяться індивідууму послідовно і досить близько за часом, для того, щоб

15 забезпечити бажаний терапевтичний ефект і можливість діяти спільно. Наприклад, сполука винаходу може бути введена одночасно або послідовно в будь-якому порядку в різні моменти часу з другим терапевтичним засобом. Сполука за винаходом і другий терапевтичний засіб можуть вводитися роздільно, у будь-якому прийнятному вигляді або будь-яким придатним способом. Якщо сполука за винаходом і другий терапевтичний засіб не вводяться спільно, слід

20 розуміти, що вони можуть вводитися в будь-якій послідовності суб'єкту, що потребує цього. Наприклад, сполука за винаходом може вводитися до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або за 12 тижнів до), одночасно або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1

25 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або через 12 тижнів після) введення другого терапевтичного засобу даного способу лікування (наприклад, радіаційна терапія) індивідууму, що потребує цього. У різних варіантах здійснення сполуку винаходу і другий терапевтичний засіб вводять з різницею в 1 хвилину, з різницею в 10 хвилин, з різницею

30 в 30 хвилин, з різницею менше ніж 1 година, з різницею в 1 годину, з різницею від 1 до 2 годин, з різницею від 2 до 3 годин, з різницею від 3 до 4 годин, з різницею від 4 до 5 годин, з різницею від 5 до 6 годин, з різницею від 6 до 7 годин, з різницею від 7 до 8 годин, з різницею від 8 до 9 годин, з різницею від 9 до 10 годин, з різницею від 10 до 11 годин, з різницею від 11 до 12 годин, з різницею не більше ніж 24 години або не більше ніж 48 годин. В одному варіанті здійснення компоненти комбінованої терапії вводять з різницею від приблизно 1 хвилини до приблизно 24 годин.

Використання термінів в однині і подібних вказівок у контексті опису винаходу (особливо в контексті формули винаходу) повинно тлумачитися як таке, що охоплює як однину, так і множину, якщо інше не було зазначено. Перерахування діапазонів значень у даному документі

40 служить просто як спосіб скорочення індивідуальних посилань на кожне окреме значення, що входить в діапазон, якщо не зазначене інше, і кожне окреме значення включене в даний опис як якби воно було індивідуально відзначене тут. Використання будь-якого і усіх прикладів або описової мови (наприклад, "таких як"), представлених у даному документі, призначене для кращої ілюстрації винаходу і не є обмеженням обсягу винаходу, якщо не зазначене інше. Ніяка

45 язикова форма в описі не повинна тлумачитися як вказівка на будь-який незаявлений елемент як необхідний для застосування винаходу.

Термін "приблизно", як використовується в даному описі, включає зазначене число $\pm 10\%$. Таким чином, "приблизно 10" означає від 9 до 11.

У даному описі термін "галоген", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується -Cl, -F, -Br або -I.

У даному описі термін "нітро", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується -NO₂.

У даному описі термін "ціано", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується -CN.

55 У даному описі термін "гідрокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується -OH.

У даному описі термін "алкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується незаміщених аліфатичних вуглеводнів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від одного до дванадцяти атомів вуглецю, тобто C₁₋₂₀-алкіл, або зазначене число атомів вуглецю, наприклад C₁-алкіл, такий як метил, C₂-алкіл, такий як етил, C₃-алкіл, такий як пропіл

60

або ізопропіл, C_{1-3} -алкіл, такий як метил, етил, пропіл або ізопропіл, і т. п. В одному варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-10} -алкіл. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-6} -алкіл. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-4} -алкіл. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-10} -алкіл з прямим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{3-10} -алкіл з розгалуженим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-6} -алкіл з прямим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{3-6} -алкіл з розгалуженим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{1-4} -алкіл з прямим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{3-4} -алкіл з розгалуженим ланцюгом. В іншому варіанті здійснення алкіл являє собою C_{3-4} -алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. Необмежувальні приклади C_{1-10} -алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізобутил, 3-пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і децил. Необмежувальні приклади C_{1-4} -алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, трет-бутил і ізобутил.

У даному описі термін "гетероалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується незаміщених аліфатичних вуглеводнів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від трьох до тридцяти атомів ланцюга, тобто 3-30-членний гетероалкіл, або кількість зазначених атомів ланцюга, де щонайменше один $-CH_2-$ заміщений щонайменше одним $-O-$, $-N(H)-$ або $-S-$. $-O-$, $-N(H)-$ або $-S-$ можуть незалежно знаходитися в будь-якому внутрішньому положенні аліфатичного вуглеводневого ланцюга, якщо кожна група $-O-$, $-N(H)-$ або $-S-$ розділена щонайменше двома $-CH_2-$ групами. В одному варіанті здійснення одна $-CH_2-$ група заміщена однією $-O-$ групою. В іншому варіанті здійснення дві $-CH_2-$ групи заміщені двома $-O-$ групами. В іншому варіанті здійснення три $-CH_2-$ групи заміщені трьома $-O-$ групами. В іншому варіанті здійснення чотири $-CH_2-$ групи заміщені чотирма $-O-$ групами. Необмежувальні приклади гетероалкільних груп включають:

$-CH_2OCH_3$,
 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$,
 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$,
 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ і
 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

У даному описі термін "алкіленіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується двовалентної форми алкільної групи. В одному варіанті здійснення алкіленіл являє собою двовалентну форму C_{1-12} -алкілу. В одному варіанті здійснення алкіленіл являє собою двовалентну форму C_{1-10} -алкілу. В одному варіанті здійснення алкіленіл являє собою двовалентну форму C_{1-8} -алкілу. В одному варіанті здійснення алкіленіл являє собою двовалентну форму C_{1-6} -алкілу. В іншому варіанті здійснення алкіленіл являє собою двовалентну форму C_{1-4} -алкілу. Необмежувальні приклади алкіленільних груп включають:

$-CH_2-$,
 $-CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH_2CH_2-$,
 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$,
 $-CH(CH_2)_3CH_2-$,
 $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$,
 $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$,
 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ і
 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$.

У даному описі термін "гетероалкіленіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується двовалентної форми гетероалкільної групи. В одному варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою двовалентну форму 3-12-членного гетероалкілу. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою двовалентну форму 3-10-членного гетероалкілу. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою двовалентну форму 3-8-членного гетероалкілу. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою двовалентну форму 3-6-членного гетероалкілу. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою двовалентну форму 3-4-членного гетероалкілу. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою радикал формули: $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$, де o має значення 2 або 3; p має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7; i q має значення 2 або 3. В іншому варіанті здійснення гетероалкіленіл являє собою радикал формули: $-(CH_2)_rO-(CH_2)_sO(CH_2)_t-$, де r має значення 2, 3 або 4; s має значення 3, 4 або 5; i t має значення 2 або 3. Необмежувальні приклади гетероалкіленільних груп включають:

$-CH_2OCH_2-$,
 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$,

-CH₂OCH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- і
 -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-.

У даному описі термін "необов'язково заміщений алкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що визначений вище алкіл є або незаміщеним, або заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з нітро, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, циклоалкілу і таке інше. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщений алкіл заміщений двома замісниками. В іншому варіанті здійснення необов'язково заміщений алкіл заміщений одним замісником. Необмежувальні приклади необов'язково заміщених алкільних груп включають -CH₂CH₂NO₂, -CH₂SO₂CH₃, CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh і -CH₂C₆H₁₁.

У даному описі термін "циклоалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується насичених і частково ненасичених (що містять один або два подвійні зв'язки) циклічних аліфатичних вуглеводнів, які містять від одного до трьох кілець, що містять від трьох до дванадцяти атомів вуглецю (тобто C₃₋₁₂-циклоалкіл) або зазначене число атомів вуглецю. В одному варіанті здійснення циклоалкільна група має два кільця. В одному варіанті здійснення циклоалкільна група має одне кільце. В іншому варіанті здійснення циклоалкільна група вибрана з C₃₋₈-циклоалкільної групи. В іншому варіанті здійснення циклоалкільна група вибрана з C₃₋₆-циклоалкільної групи. Необмежувальні приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборніл, декалін, адамантил, циклогексеніл і циклопентеніл, циклогексеніл.

У даному описі термін "необов'язково заміщений циклоалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що циклоалкіл, як визначено вище, є або незаміщеним, або заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксіалкілу, (аміно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу і (гетероцикло)алкілу. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщений циклоалкіл заміщений двома замісниками. В іншому варіанті здійснення необов'язково заміщений циклоалкіл заміщений одним замісником.

У даному описі термін "алкеніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, як визначено вище, що містить один, два або три вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки. В одному варіанті здійснення алкенільна група вибрана з C₂₋₆-алкенільної групи. В іншому варіанті здійснення алкенільна група вибрана з C₂₋₄-алкенільної групи. Необмежувальні приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, втор-бутеніл, пентеніл і гексеніл.

У даному описі термін "необов'язково заміщений алкеніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що алкеніл, як визначено вище, є або незаміщеним, або заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, алкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу або гетероцикло.

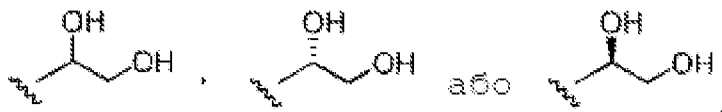
У даному описі термін "алкініл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується визначеної вище алкільної групи, що містить від одного до трьох вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. В одному варіанті здійснення алкініл містить один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. В одному варіанті здійснення алкінільна група вибрана з C₂₋₆-алкінільної групи. В іншому варіанті здійснення алкінільна група вибрана з C₂₋₄-алкінільної групи. Необмежувальні приклади алкінільних груп включають етинільну, пропінільну, бутинільну, 2-бутинільну, пентинільну і гексинільну групи.

У даному описі термін "необов'язково заміщений алкініл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що алкініл, як визначено вище, є або незаміщеним, або заміщеним одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, алкілу, циклоалкілу,

алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу або гетероцикло.

У даному описі термін "галогеналкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної одним або декількома атомами фтору, хлору, бромом і/або йоду. В одному варіанті здійснення алкільна група заміщена одним, двома або трьома атомами фтору і/або хлору. В іншому варіанті здійснення галогеналкільна група вибрана з C₁₋₄-галогеналкільної групи. Необмежувальні приклади галогеналкільних груп включають фторметильну, 2-фторетильну, дифторметильну, трифторметильну, пентафторетильну, 1,1-дифторетильну, 2,2-дифторетильну, 2,2,2-трифторетильну, 3,3,3-трифторпропильну, 4,4,4-трифторбутильну і трихлорметильну групи.

У даному описі термін "гідроксialкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією або декількома, наприклад однією, двома або трьома, гідроксигрупами. В одному варіанті здійснення гідроксialкільна група являє собою моногідроксialкільну групу, тобто заміщену однією гідроксигрупою. В іншому варіанті здійснення гідроксialкільна група являє собою дигідроксialкільну групу, тобто заміщену двома гідроксигрупами, наприклад



В іншому варіанті здійснення гідроксialкільна група вибрана з C₁₋₄-гідроксialкільної групи. Необмежувальні приклади гідроксialкільних груп включають гідроксиметильну, гідроксіетильну, гідроксипропильну і гідроксибутильну групи, такі як 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил, 1,2-дигідроксіетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2-гідрокси-1-метилпропіл і 1,3-дигідроксипроп-2-іл.

У даному описі термін "алкокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, приєднаного до кінцевого атома кисню. В одному варіанті здійснення алкоксигрупа вибрана з C₁₋₄-алкоксигрупи. В іншому варіанті здійснення алкоксигрупа вибрана з C₁₋₄-алкілу, приєднаного до кінцевого атома кисню, наприклад метокси, етокси і трет-бутоксиди.

У даному описі термін "алкілтіо", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується атома сірки, заміщеного необов'язково заміщеною алкільною групою. В одному варіанті здійснення алкілтіогрупа вибрана з C₁₋₄-алкілтіогрупи. Необмежувальні приклади алкілтіогруп включають -SCH₃ і -SCH₂CH₃.

У даному описі термін "алкоксialкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної алкоксигрупою. Необмежувальні приклади алкоксialкільних груп включають метоксиметил, метоксіетил, метоксипропіл, метоксибутил, етоксиметил, етоксіетил, етоксипропіл, етоксибутил, пропоксиметил, ізопропоксиметил, пропоксіетил, пропоксипропіл, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, ізобутоксиметил, втор-бутоксиметил і пентилоксиметил.

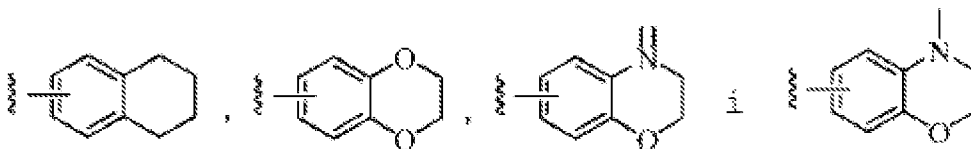
У даному описі термін "галогеналкокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується галогеналкілу, приєднаного до кінцевого атома кисню. Необмежувальні приклади галогеналкоксигруп включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси і 2,2,2-трифторетокси.

У даному описі термін "арил", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується моноциклічної або біциклічної ароматичної кільцевої системи, що містить від шести до чотирнадцяти атомів вуглецю (тобто C₆-C₁₄-арил). Необмежувальні приклади арильних груп включають фенільну (скорочено "Ph"), нафтильну, фенантрильну, антрацильну, інденільну, азуленільну, біфенільну, біфеніленільну і флуоренільну групи. В одному варіанті здійснення арильна група вибрана з фенілу або нафтилу.

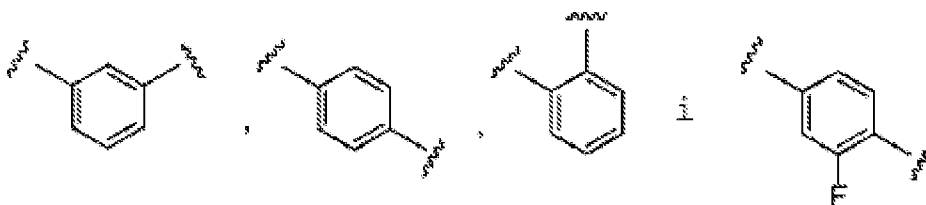
У даному описі термін "необов'язково заміщений арил", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що визначений вище арил є або незаміщеним, або заміщеним одним-п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксialкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксialкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксialкілу, (аміно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу або (гетероцикло)алкілу.

В одному варіанті здійснення необов'язково заміщений арил являє собою необов'язково

заміщений феніл. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщений феніл має чотири замісники. В іншому варіанті здійснення необов'язково заміщений феніл має три замісники. В іншому варіанті здійснення необов'язково заміщений феніл має два замісники. В іншому варіанті здійснення необов'язково заміщений феніл має один замісник. Необмежувальні приклади заміщених арильних груп включають 2-метилфеніл, 2-метоксифеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2-метил, 3-метоксифеніл, 2-етил, 3-метоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-диметилфеніл, 3,5-диметокси, 4-метилфеніл, 2-фтор-3-хлорфеніл і 3-хлор-4-фторфеніл. Термін необов'язково заміщений арил означає групи, що містять конденсовані необов'язково заміщені циклоалкільні і конденсовані необов'язково заміщені гетероциклічні кільця. Необмежувальні приклади включають:



У даному описі термін "феніленіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується двовалентної форми необов'язково заміщеної фенільної групи. Необмежувальні приклади включають:



У даному описі термін "арилокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується необов'язково заміщеного арилу, приєднаного до кінцевого атома кисню. Необмежувальний приклад арилоксигрупи являє собою PhO-.

У даному описі термін "аралкілокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується аралкільної групи, приєднаної до кінцевого атома кисню. Необмежувальною рзаквою аралкілоксигрупою є PhCH₂O-.

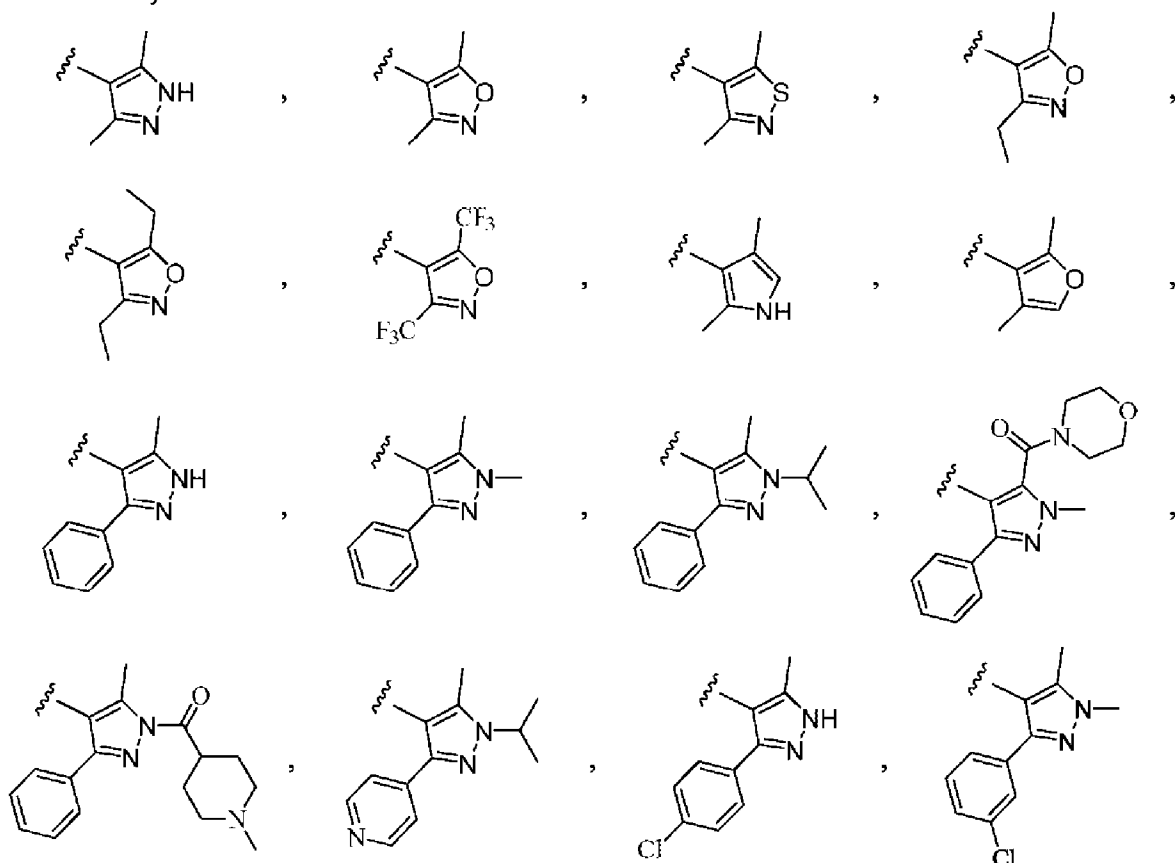
У даному описі термін "гетероарил" або "гетероароматичний" стосується моноциклічних і біциклічних ароматичних кільцевих систем, що містять 5-14 кільцевих атомів (тобто C₅-C₁₄-гетероарил), де щонайменше один атом вуглецю одного з кілець заміщений гетероатомом, незалежно вибраним із групи, що складається з кисню, азоту і сірки. В одному варіанті здійснення гетероарил містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з кисню, азоту і сірки. В одному варіанті здійснення гетероарил має три гетероатоми. В іншому варіанті здійснення гетероарил має два гетероатоми. В іншому варіанті здійснення гетероарил має один гетероатом. Необмежувальні приклади гетероарильних груп включають тієніл, бензо[*b*]тієніл, нафто[2,3-*b*]тієніл, тіантрєніл, фурил, бензофурил, піраніл, ізобензофураніл, бензоксазоніл, хроменіл, ксантеніл, 2H-піроліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, цинолініл, хіназолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, фенотіазоліл, ізоксазоліл, фуразаніл і феноксазиніл. В одному варіанті здійснення гетероарил вибраний з тієнілу (наприклад, тієн-2-іл і тієн-3-іл), фурилу (наприклад, 2-фурил і 3-фурил), піролілу (наприклад, 1H-пірол-2-іл і 1H-пірол-3-іл), імідазолілу (наприклад, 2H-імідазол-2-іл і 2H-імідазол-4-іл), піразолілу (наприклад, 1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл і 1H-піразол-5-іл), піридилу (наприклад, піридин-2-іл, піридин-3-іл і піридин-4-іл), піримідинілу (наприклад, піримідин-2-іл, піримідин-4-іл і піримідин-5-іл), тіазолілу (наприклад, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл і тіазол-5-іл), ізотіазолілу (наприклад, ізотіазол-3-іл, ізотіазол-4-іл і ізотіазол-5-іл), оксазолілу (наприклад, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл і оксазол-5-іл), ізоксазолілу (наприклад, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл і ізоксазол-5-іл) і індазолілу (наприклад, 1H-індазол-3-іл). Також мається на увазі, що термін "гетероарил" включає можливі N-оксиди. Необмежувальним прикладом N-оксиду є піридил-N-оксид.

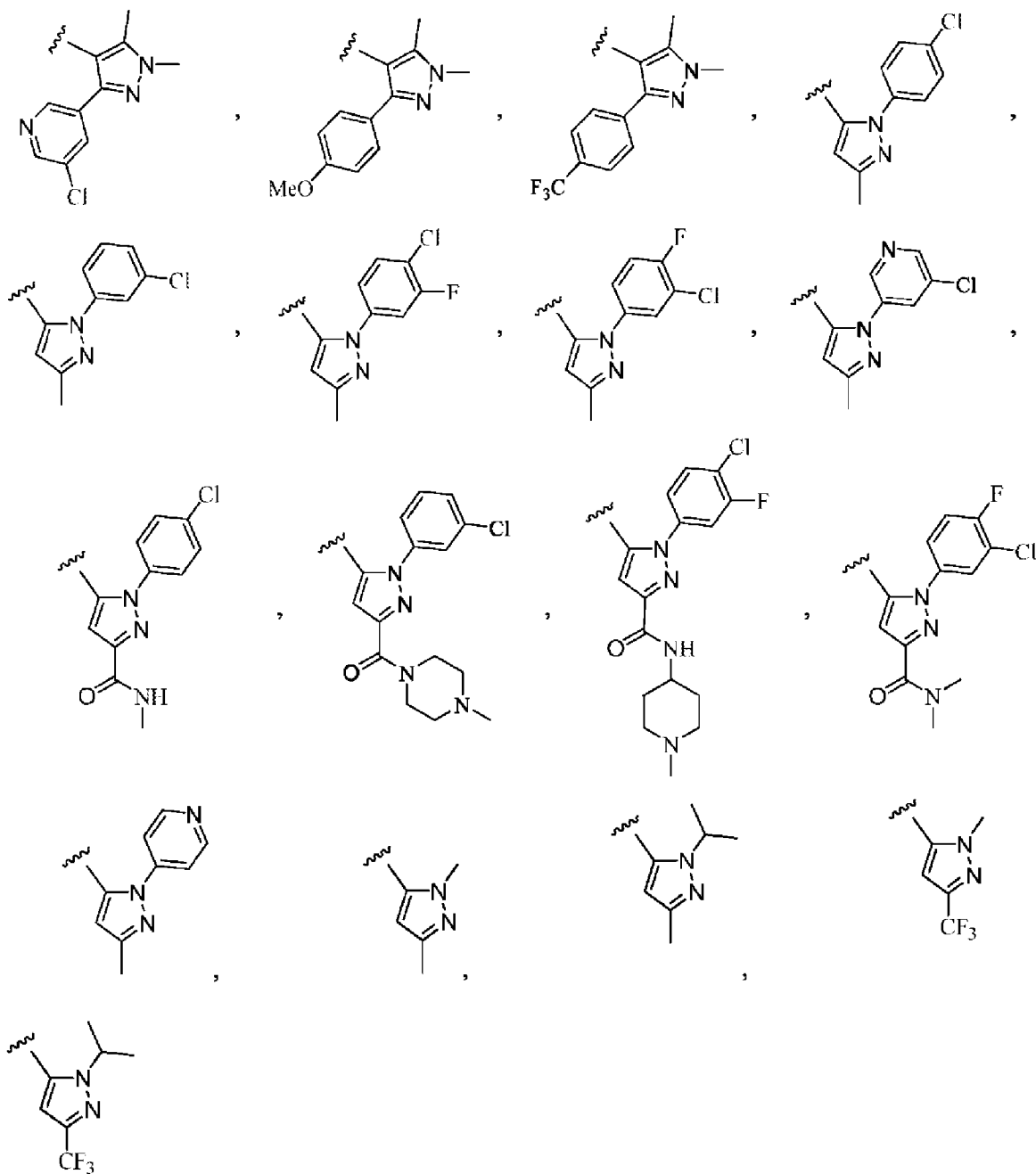
В одному варіанті здійснення гетероарил являє собою 5- або 6-членний гетероарил. В

одному варіанті здійснення гетероарил являє собою 5-членний гетероарил, тобто гетероарил являє собою моноциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить 5 кільцевих атомів, де щонайменше один атом вуглецю кільця заміщений гетероатомом, незалежно вибраним з азоту, кисню і сірки. Необмежувальні приклади 5-членних гетероарильних груп включають тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл і ізоксазоліл.

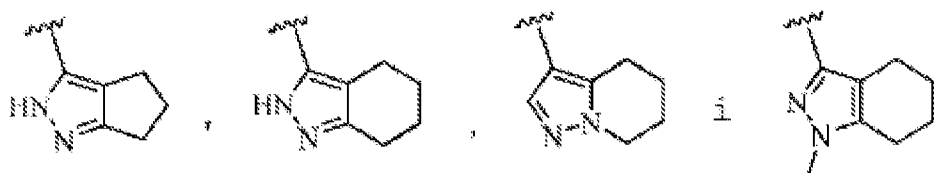
В іншому варіанті здійснення гетероарил являє собою 6-членний гетероарил, наприклад гетероарил являє собою моноциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить 6 кільцевих атомів, де щонайменше один атом вуглецю кільця заміщений атомом азоту. Необмежувальні приклади 6-членних гетероарильних груп включають піридил, піразиніл, піримідиніл і піридазиніл.

У даному описі термін "необов'язково заміщений гетероарил", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що визначений вище гетероарил є або незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, наприклад одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксіалкілу, (аміно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу або (гетероцикло)алкілу. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщений гетероарил має один замісник. Будь-який доступний атом вуглецю або азоту може бути заміщений. Необмежувальні приклади необов'язково заміщених 5-членних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними:

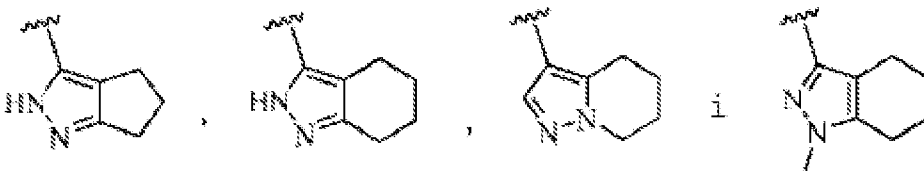




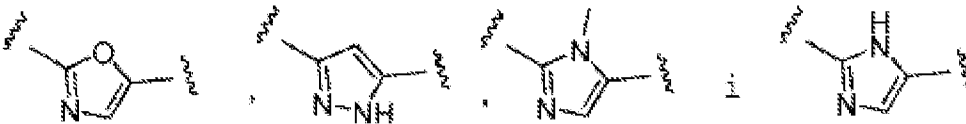
5 Термін необов'язково заміщений гетероарил також означає групи, що містять конденсовані необов'язково заміщені циклоалкільні і конденсовані необов'язково заміщені гетероциклічні кільця. Необмежувальні приклади включають:



10 У даному описі термін "гетероариленіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується двовалентної форми необов'язково заміщеної гетероарильної групи. В одному варіанті здійснення гетероариленіл являє собою 5-членний гетероариленіл. Необмежувальні приклади 5-членного гетероариленілу включають:

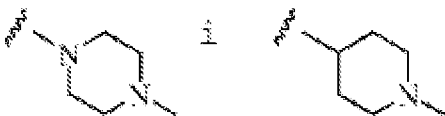


В одному варіанті здійснення гетероариленіл являє собою 6-членний гетероариленіл. Необмежувальні приклади 6-членного гетероариленілу включають:



5 У даному описі термін "гетероцикл" або "гетероцикло", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується насичених і частково ненасичених (наприклад, що містять один або два подвійні зв'язки) циклічних груп, які містять один, два або три кільця, що містять від трьох до чотирнадцяти членів кільця (тобто 3-14-членний гетероцикло), де щонайменше один атом вуглецю одного з кілець заміщений гетероатомом. Кожний гетероатом незалежно
10 вибраний із групи, що складається з атомів кисню, сірки, включаючи сульфоксид і сульфон, і/або азоту, які можуть бути окиснені або кватернізовані. Термін "гетероцикло" означає групи, де кільце -CH₂- заміщене -C(=O)-, наприклад циклічні уреїдогрупи, такі як 2-імідазолідион, і циклічні аміди, такі як β-лактам, γ-лактам, δ-лактам, ε-лактам і піперазин-2-он. Термін "гетероцикло" також означає групи, що містять конденсовані необов'язково заміщені арильні групи, наприклад індолініл, хроман-4-іл. В одному варіанті здійснення гетероциклогрупа
15 вибрана з 5- або 6-членної циклічної групи, що містить одне кільце і один або два атоми кисню і/або азоту. Гетероцикло може бути необов'язково зв'язаний з частиною, що залишилася, молекули через будь-який доступний атом вуглецю або азоту. Необмежувальні приклади гетероциклогруп включають діоксаніл, тетрагідропіраніл, 2-окспіролідін-3-іл, піперазин-2-он, піперазин-2,6-діон, 2-імідазолідион, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, піролідиніл і індолініл.
20

У даному описі термін "необов'язково заміщений гетероцикло", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, означає, що визначений вище гетероцикло є або незаміщеним, або заміщеним одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, CF₃C(=O)-, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксіалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксіалкілу, (аміно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу або (гетероцикло)алкілу. Заміщення може
30 відбуватися на будь-якому доступному атомі вуглецю або азоту, або на обох. Необмежувальні приклади необов'язково заміщених гетероциклогруп включають:

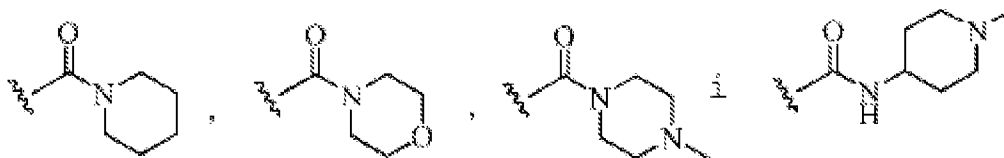


У даному описі термін "аміно", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується -NR^{10a}R^{10b}, де R^{10a} і R^{10b}, кожний незалежно, являють собою водень, алкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероцикло або необов'язково заміщений гетероарил, або R^{10a} і R^{10b} узяті разом з утворенням 3-8-членного необов'язково заміщеного гетероцикло. Необмежувальні приклади аміногруп включають -NH₂ і -N(H)(CH₃).
35

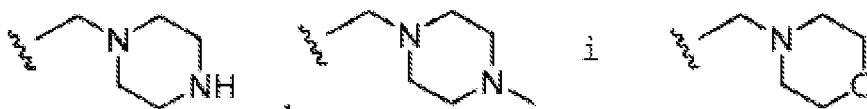
40 У даному описі термін "(аміно)алкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної аміногрупою. Необмежувальні приклади аміноалкільних груп включають -CH₂CH₂NH₂ і -CH₂CH₂N(H)CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂ і -CH₂N(H)циклопропіл.

У даному описі термін "карбоксамідо", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується радикала формули -C(=O)NR^{9a}R^{9b}, де R^{9a} і R^{9b}, кожний незалежно, являють собою водень, необов'язково заміщений алкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений
45

- циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероцикло або необов'язково заміщений гетероарил, або R^{9a} і R^{9b} , узяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членну необов'язково заміщену гетероциклогрупу. В одному варіанті здійснення R^{9a} і R^{9b} , кожний незалежно, являють собою водень або необов'язково заміщений алкіл. В одному варіанті здійснення R^{9a} і R^{9b} , узяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членну необов'язково заміщену гетероциклогрупу. Необмежувальні приклади карбоксамідогруп включають, але не обмежуються ними, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$,



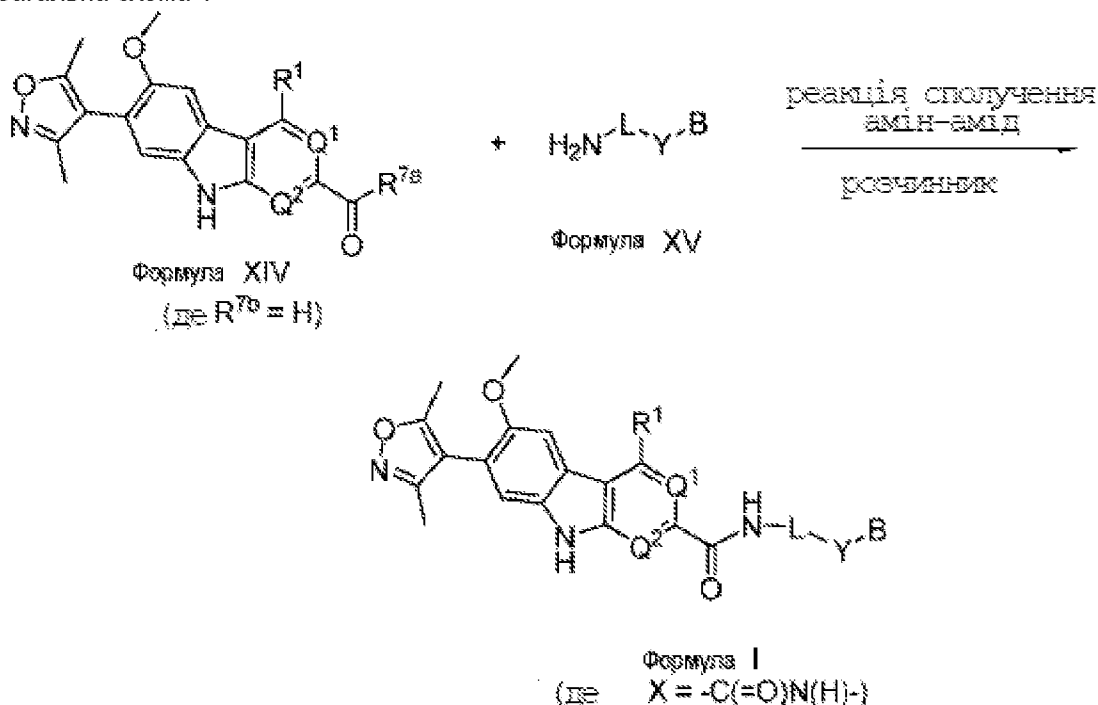
- У даному описі термін "сульфонамідо", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується радикала формули $-\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, де R^{8a} і R^{8b} , кожний незалежно, являють собою водень, необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений арил, або R^{8a} і R^{8b} , узяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членну гетероциклогрупу. Необмежувальні приклади сульфонамідогруп включають $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ і $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$.
- У даному описі термін "алкілкарбоніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, тобто $-\text{C}(=\text{O})-$, заміщеної алкільною групою. Необмежувальним прикладом алкілкарбонільної групи є $-\text{COCH}_3$.
- У даному описі термін "арилкарбоніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, тобто $-\text{C}(=\text{O})-$, заміщеної необов'язково заміщеною арильною групою. Необмежувальним прикладом арилкарбонільної групи є $-\text{COPh}$.
- У даному описі термін "алкоксикарбоніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, тобто $-\text{C}(=\text{O})-$, заміщеної алкоксигрупою. Необмежувальні приклади алкоксикарбонільних груп включають $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ і $-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$.
- У даному описі термін "алкілсульфоніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується сульфонільної групи, тобто $-\text{SO}_2-$, заміщеної будь-якою з вищезгаданих необов'язково заміщених алкільних груп. Необмежувальним прикладом алкілсульфонільної групи є $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.
- У даному описі термін "арилсульфоніл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується сульфонільної групи, тобто $-\text{SO}_2-$, заміщеної будь-якою з вищезгаданих необов'язково заміщених арильних груп. Необмежувальним прикладом арилсульфонільної групи є $-\text{SO}_2\text{Ph}$.
- У даному описі термін "меркаптоалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується будь-якої з вищевказаних алкільних груп, заміщених групою $-\text{SH}$.
- У даному описі термін "карбокси", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується радикала формули $-\text{COOH}$.
- У даному описі термін "карбоксіалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується будь-якої з вищевказаних алкільних груп, заміщених $-\text{COOH}$. Необмежувальним прикладом карбоксіалкільної групи є $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.
- У даному описі термін "аралкіл" або "арилалкіл", використовуваний сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома необов'язково заміщеними арильними групами. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщена аралкільна група являє собою C_{1-4} -алкіл, заміщений однією необов'язково заміщеною арильною групою. В одному варіанті здійснення необов'язково заміщена аралкільна група являє собою C_{1-} або C_2 -алкіл, заміщений однією необов'язково заміщеною фенільною групою. Необмежувальні приклади необов'язково заміщених аралкільних груп включають бензил, фенетил, $-\text{CHPh}_2$, $-\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$, $-\text{CH}_2(4\text{-Me-Ph})$, $-\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$ і $-\text{CH}(4\text{-F-Ph})_2$.
- У даному описі термін "(гетероцикло)алкіл", використовуваний сам по собі або частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної необов'язково заміщеною гетероциклогрупою. В одному варіанті здійснення (гетероцикло)алкіл являє собою C_{1-4} -алкіл, заміщений однією необов'язково заміщеною гетероциклогрупою. Необмежувальні приклади (гетероцикло)алкільних груп включають:



Загальний синтез сполук

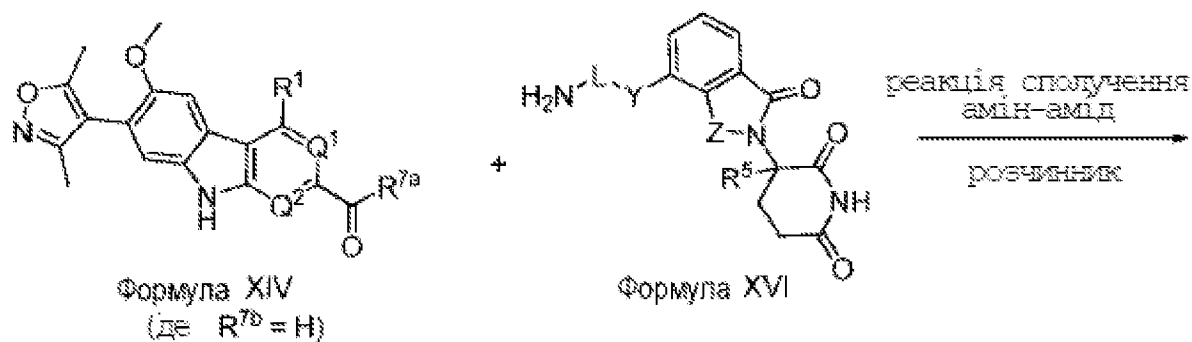
Сполуки винаходу одержували з використанням способів, відомих фахівцям у даній галузі з урахуванням даного розкриття, або за допомогою ілюстративних способів, показаних на загальних схемах нижче. У будь-якій з загальних схем, при синтезі при необхідності можна використовувати придатний захист. Див. Wuts P.G.M.; Greene T.W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007.

Загальна схема 1



На загальній схемі 1 сполуку, що має формулу XIV, де R^{7b} позначає водень, піддають взаємодії зі сполукою, що має формулу XV, в органічному розчиннику з одержанням сполуки, що має формулу I, де X являє собою $-C(=O)N(H)-$. Сполуки, що мають формулу XIV, можуть бути одержані, як описано в US 2014/0256706 і US 2015/0246923. Сполуки, що мають формулу XV, можуть бути одержані з використанням способів, відомих у даній галузі, і/або як показано в прикладах нижче. Придатні реагенти для комбінації амін-амід і умови, наприклад HATU/основа, HBTU/основа або EDCI/HOBt/основа, добре відомі в даній галузі. Див. Montalbetti and Falque, Tetrahedron, 61:10827-10852 (2005).

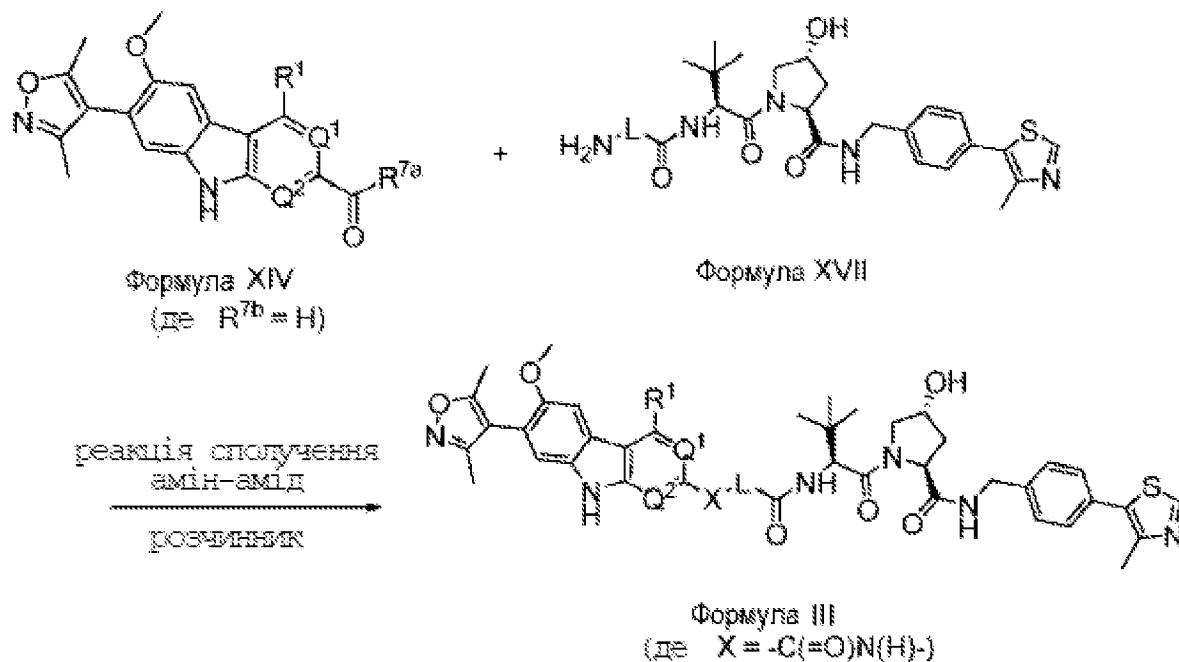
Загальна схема 2



На загальній схемі 2 сполуку, що має формулу XIV, де R^{7b} являє собою водень, піддають взаємодії зі сполукою, що має формулу XVI, в органічному розчиннику з одержанням сполуки, що має формулу II, де X являє собою $-C(=O)N(H)-$.

5

Загальна схема 3



На загальній схемі 3 сполуку, що має формулу XIV, де R^{7b} являє собою водень, піддають взаємодії зі сполукою, що має формулу XVII, в органічному розчиннику з одержанням сполуки, що має формулу III, де X являє собою $-C(=O)N(H)-$.

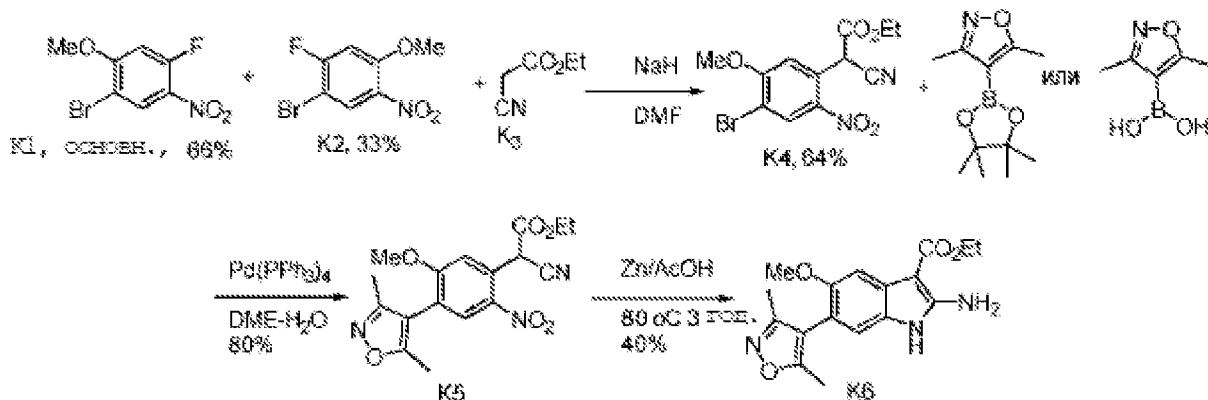
10

Приклади

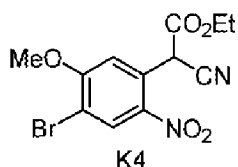
Приклад 1

Синтез Спол. № 1

Загальна схема одержання етил-2-аміно-6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метоксі-1H-індол-3-карбоксилату (K6)

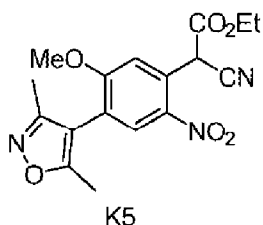


Стадія 1. Синтез K4



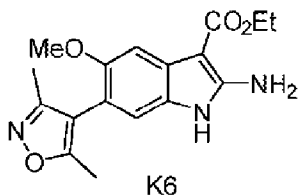
K3 (2,26 г, 20 ммоль) розчиняли в безводному DMF (50 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. NaH (1,2 г, 60 % у мінеральному маслі, 30 ммоль) додавали невеликими порціями. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С і додавали безводний розчин DMF відомих сполук K1 і K2 (20 ммоль, див. J. Med. Chem. 55:449-464 (2012)). Одержаний розчин перемішували при 0 °С протягом 3 годин перед гасінням 1н HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли на роторному випарнику і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії. Цільовий продукт K4 виділяли у вигляді безбарвного масла з домішкою іншого регіоізомеру (4,17 г, 61 % вихід). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,41 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,24 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,14 Гц, 3H).

Стадія 2. Синтез K5



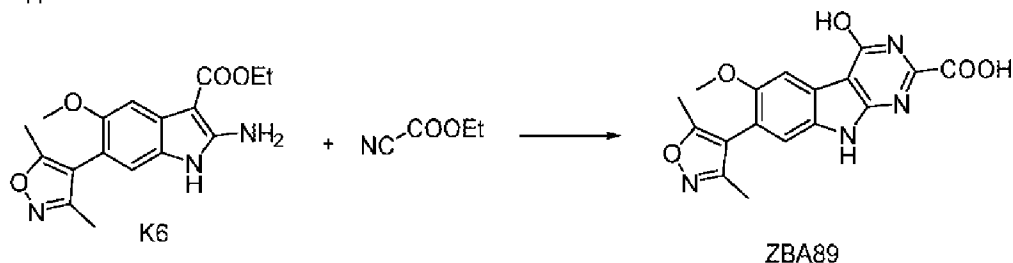
K4 (1,43 г, 4,2 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (2,34 г, 10,5 ммоль) і K₂CO₃ (2,03 г, 14,7 ммоль) додавали в круглодонну колбу. Додавали DME (30 мл) і воду (15 мл) при кімнатній температурі. Розчин дегазували, потім додавали Pd(PPh₃)₄ (242 мг, 0,21 ммоль) однією порцією. Розчин знову дегазували, потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 14 год. Водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили над безводним Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли на роторному випарнику і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії. Цільовий продукт K5 виділяли з виходом >80 % (1,47 г, забруднений ізомерами і компонентами пінаколу). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 8,10 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,35 (кв, J=7,12 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,14 Гц, 3H).

Стадія 3. Синтез K6



До АсОН (30 мл) розчину К5 (1,47 г), при 80 °С, 0,8 г порошку Zn додавали невеликими порціями. Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год., додавали ще 0,8 г порошку Zn, і реакцію витримували при тій же температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і промивали АсОН. Розчин АсОН об'єднували і леткі компоненти видаляли на роторному випарнику. Очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, одержуючи бажаний продукт К6 (0,55 г, са, 40 % вихід). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): 8,01 (шир. с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,73 (шир. с, 2H), 4,40 (кв, J=7,08 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,08 Гц, 3H). ESI-MS розраховано для C₁₇H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺: 330,15; знайдено: 330,25.

Стадія 4. Синтез ZBA89



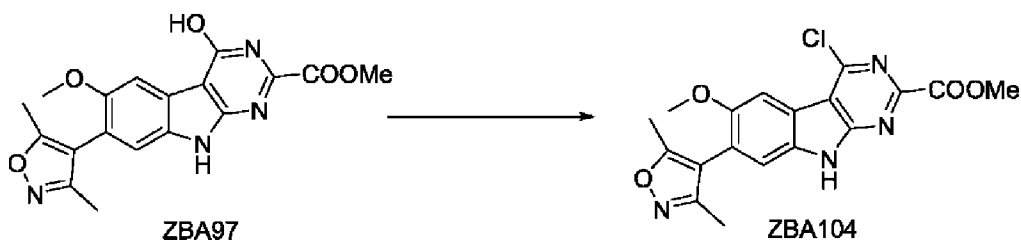
У круглодонну колбу, К6 (0,37 г, 1,1 ммоль) і етилціаногорміат (3 мл) додавали при кімнатній температурі. Додавали розчин хлориду водню в діоксані і реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником (82 °С) протягом 2,5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі компоненти видаляли на роторному випарнику. До цієї неочищеної суміші додавали 10 % водний розчин NaOH (20 мл) і EtOH (50 мл) і розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Потім леткі компоненти видаляли на роторному випарнику і водний залишок підкисляли водним розчином 2н HCl. Продукт ZBA89 залишали осаджуватися при 0 °С. Фільтрація суміші давала чистий ZBA89 у вигляді твердої речовини в 0,31 г (80 % вихід, 2 стадії). ESI-MS розраховано для C₁₇H₁₅N₄O₅ [M+H]⁺: 355,10; знайдено: 355,45.

Стадія 5. Синтез ZBA97



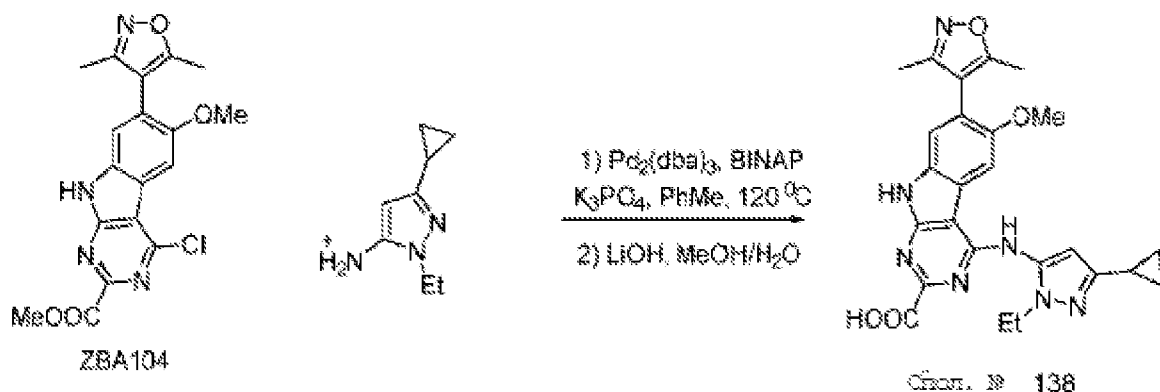
У круглодонній колбі, EDCI (0,7 г) і DMAP (0,1 г) додавали до розчину ZBA89 (0,2 г) в MeOH (100 мл) і DCM (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2 днів і леткі компоненти видаляли на роторному випарнику. Потім додавали етилацетат (40 мл). Продукт ZBA97 залишали осаджуватися. Фільтрація суміші давала чистий ZBA97 у вигляді твердої речовини в 0,12 г (60 % вихід). ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ 7,86 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Стадія 6. Синтез ZBA104



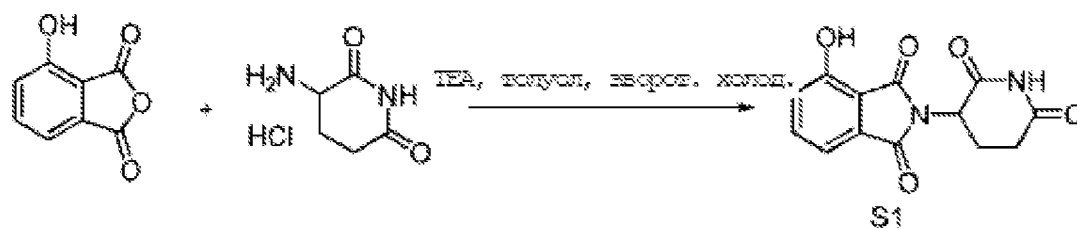
У круглодонну колбу, додавали ZBA97 (0,278 г) і POCl₃ (8 мл). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі компоненти видаляли на роторному випарнику. Додавали воду (20 мл) і етилацетат (20 мл) і pH доводили до 8, використовуючи насичений водний розчин NaHCO₃. Фільтрування суміші давало ZBA104 у вигляді коричневої твердої речовини в 0,208 г. ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ 8,02 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Стадія 7. Синтез Спол. № 138



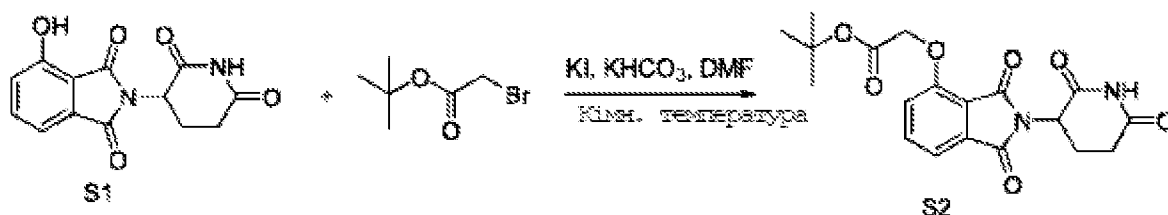
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг) і BINAP (26 мг) змішували в безводному толуолі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-4 хвилин. Цю суміш переносили в круглодонну колбу, що містить ZBA104 (60 мг), 3-циклопропіл-1-етил-1H-піразол-5-амін (84 мг), K_3PO_4 (130 мг) і толуол (2 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі перед гасінням метанолом. Потім додавали MeOH (4 мл), H_2O (4 мл) і LiOH (10 мг) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш підкисляли водним розчином 2н. HCl і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Спол. № 138 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі в 10 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,20; знайдено: 488,4.

Стадія 8. Синтез S1



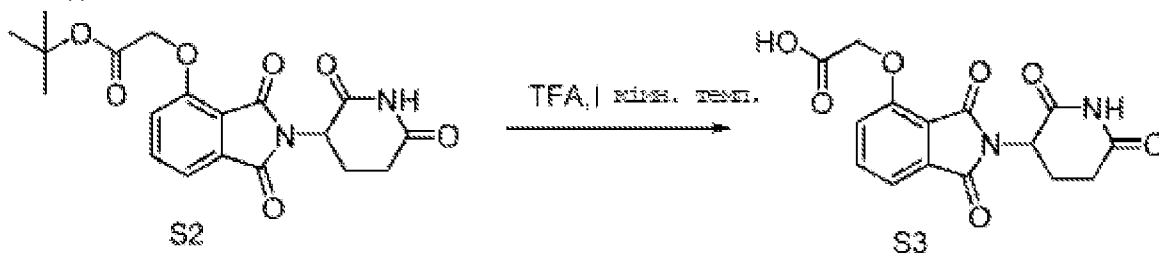
У круглодонній колбі, 3-гідроксифталевий ангідрид (1 г, 6,09 ммоль) і 3-амінопіперидин-2,6-діону гідрохлорид (1,0 г, 6,09 ммоль) змішували в 50 мл толуолу. Додавали триетиламін (0,93 мл, 6,7 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 12 год. з насадкою Діна-Старка. Після охолодження до температури навколишнього середовища, випарювали більшу частину розчинника з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з DCM:EA з одержанням бажаного продукту у вигляді злегка жовтої твердої речовини S1 (1,5 г, 90 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 11,16 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 7,65 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=12,8$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,61-2,46 (м, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H).

Стадія 9. Синтез S2



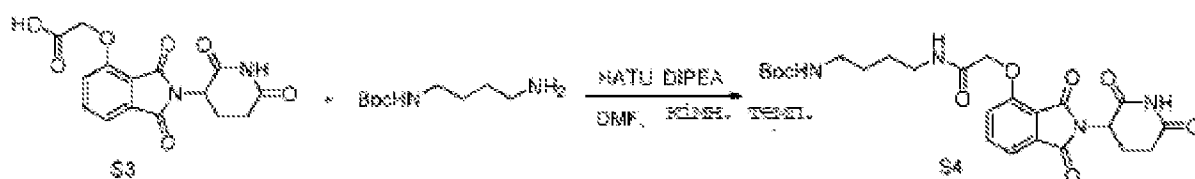
У круглодонній колбі, S1 (1,5 г, 5,5 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF. До перемішаного розчину додавали KI (91 мг, 0,55 ммоль) і KHCO_3 (826 мг, 8,25 ммоль). Потім трет-бутилбромацетат (0,98 мл, 6,6 ммоль) додавали по краплях. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Після нормальної обробки EtOAc і насиченим сольовим розчином, об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання, залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з DCM:EA з одержанням бажаного продукту S2 у вигляді білої твердої речовини (1,7 г, 80 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 11,13 (с, 1H), 7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=12,8$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,43 (с, 9H); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 173,2, 170,3, 167,5, 167,2, 165,6, 155,5, 137,2, 133,7, 120,4, 116,9, 116,3, 66,0, 60,2, 49,3, 31,4, 28,1, 22,5.

Стадія 10. Синтез S3



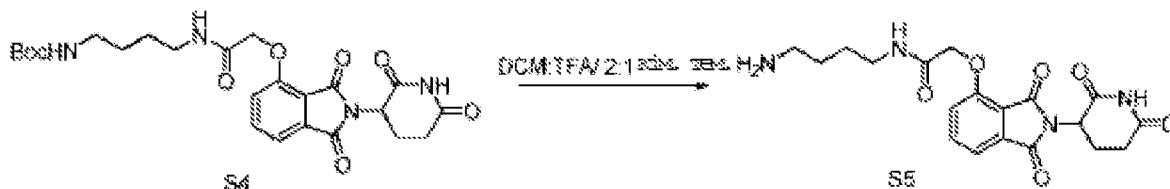
У круглодонній колбі, S2 (1,7 г, 4,4 ммоль) розчиняли в 8,0 мл TFA. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після випарювання розчинника залишок використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $C_{15}H_{13}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 333,07; знайдено: 333,17. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 13,16 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 7,80 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=12,8$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,63-2,48 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H).

Стадія 11. Синтез S4



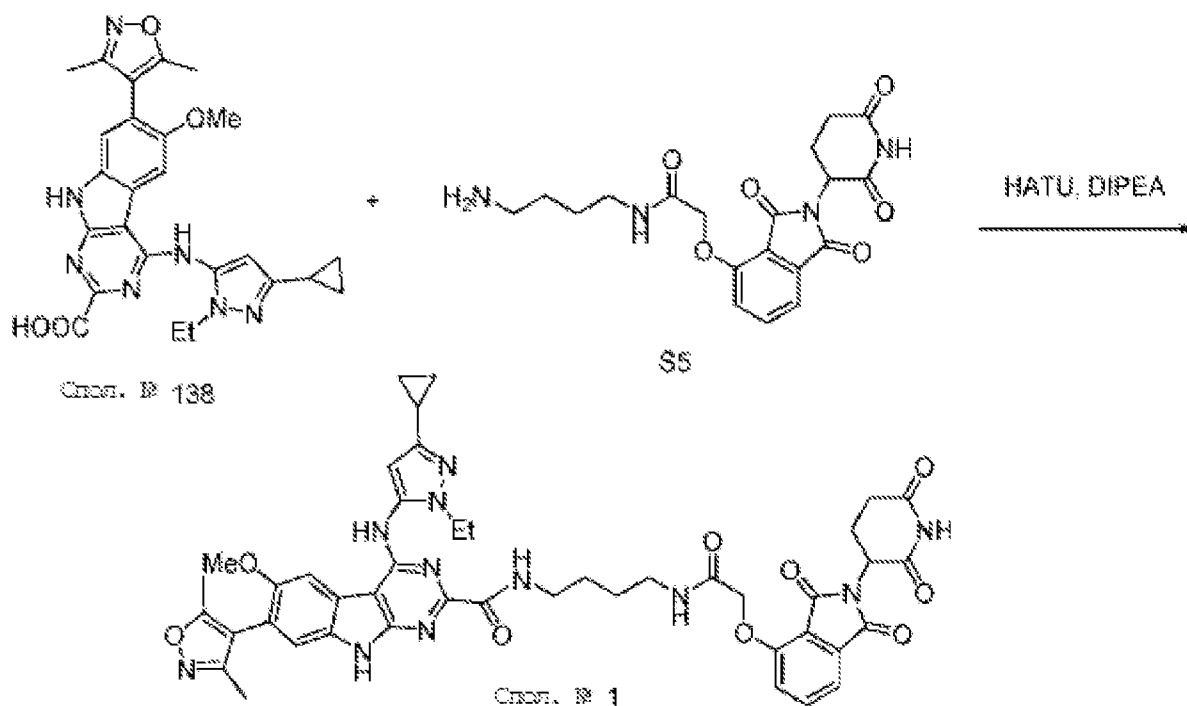
У круглодонній колбі, S3 (99,7 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в 2 мл безводного DMF. N-Бос-1,4-бутандіамін (68 мг, 0,36 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль) і DIPEA (157 мкл, 0,9 ммоль) додавали послідовно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., і потім очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням бажаної сполуки S4 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (128 мг, 85 % вихід).

Стадія 12. Синтез S5



У круглодонній колбі, S4 (15,1 мг, 0,03 ммоль) розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 год., розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту S5, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $C_{19}H_{23}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 403,16; знайдено: 403,17.

Стадія 13. Синтез Спол. № 1

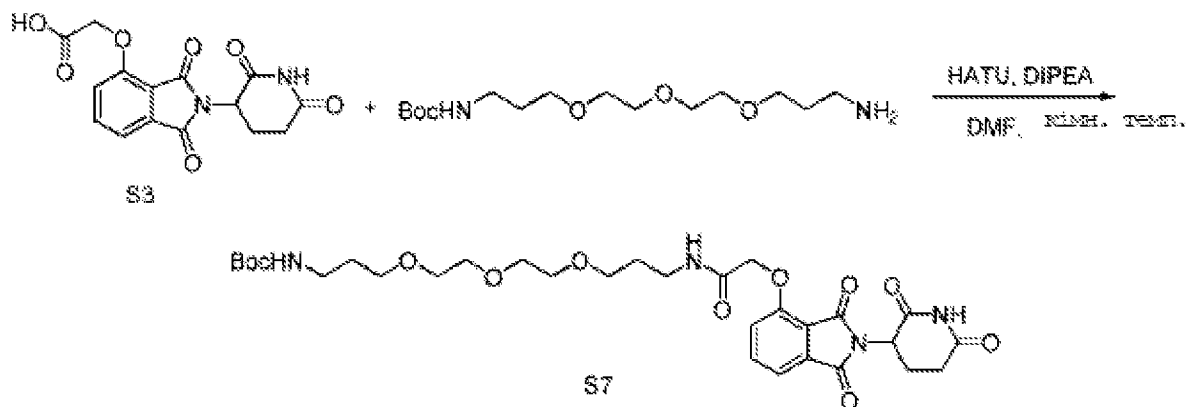


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і S5 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Спол. № 1 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі в 10 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_{11}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 872,3; знайдено: 872,5.

Приклад 2

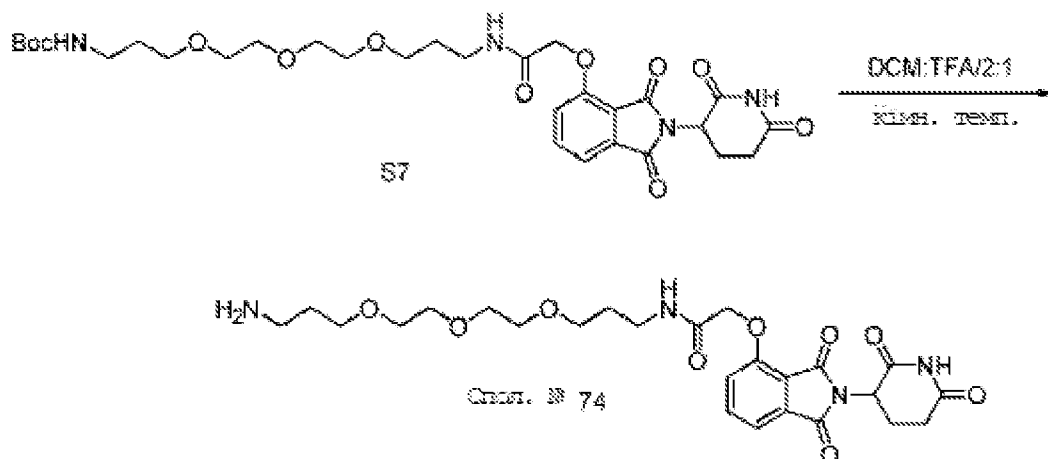
Синтез Спол. № 2

Стадія 1. Синтез S7



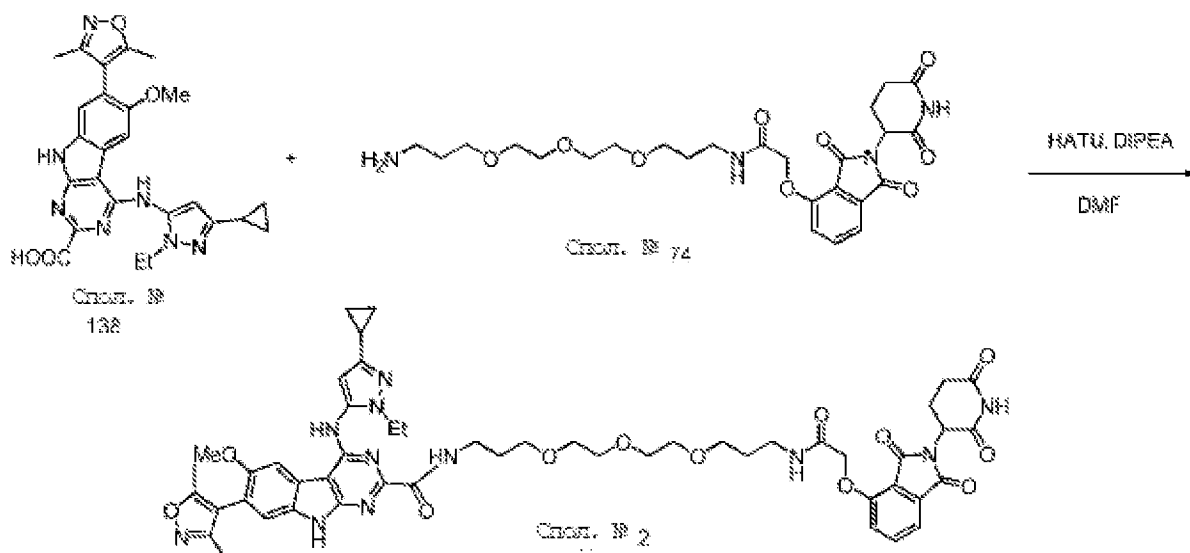
У круглодонній колбі, S3 (99,7 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в 2 мл безводного DMF. Трет-бутил-(3-(2-(2-(3-амінопропоксі)-етоксі)етокси)пропіл)карбамат (68 мг, 0,36 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль) і DIPEA (157 мкл, 0,9 ммоль) додавали послідовно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., і потім очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням бажаної сполуки S7 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (128 мг, 85 % вихід).

Стадія 2. Синтез Спол. № 74



У круглодонній колбі, 57 (15 мг) розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 год., розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 74, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $C_{25}H_{35}N_4O_9$ $[M+H]^+$: 535,24; знайдено: 535,14.

Стадія 3. Синтез Спол. № 2

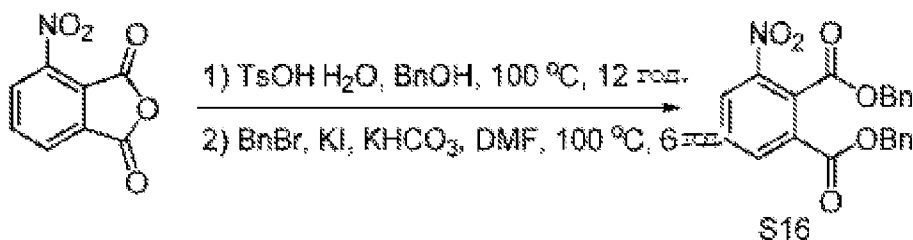


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 74 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Спол. № 2 у вигляді CF_3CO_2H -солі в 11 мг. ESI-MS розраховано для $C_{50}H_{58}N_{11}O_{12}$ $[M+H]^+$: 1004,4; знайдено: 1004,6.

Приклад 3

Синтез Спол. № 3

Стадія 1. Синтез S16



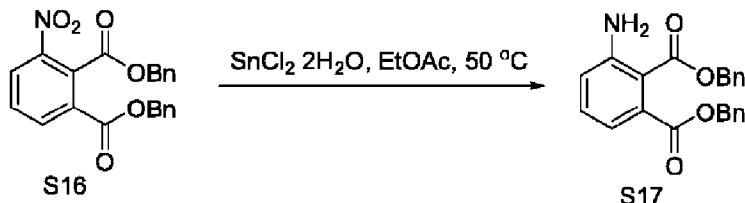
15

У круглодонній колбі, 3-нітрофталевий ангідрид (5,79 г, 30 ммоль) і п-толуолсульфонові кислоти моногідрат (571 мг, 3 ммоль) змішували в 20 мл бензильового спирту. Суміш нагрівали до 100 °C з перемішуванням протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додавали бензилбромід (7,1 мл, 45 ммоль), KI (498 мг, 3 ммоль), $KHCO_3$ (9,0 г, 90 ммоль) і DMF (25 мл). Суміш нагрівали до 100 °C протягом 6 год. Потім реакційну суміш охолоджували до

20

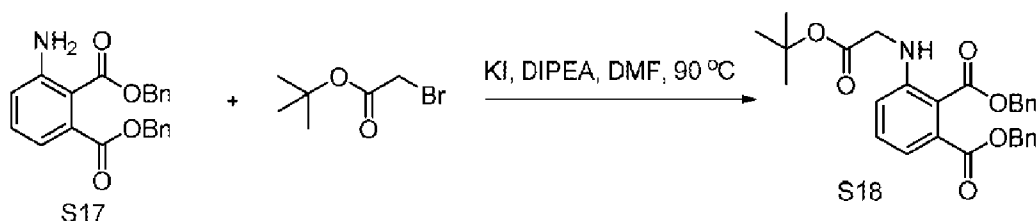
кімнатної температури, розчинник випарювали якомога більше і виливали в більшу кількість води. Розчин екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом з одержанням S16 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (9,4 г, 80 % вихід).

Стадія 2. Синтез S17



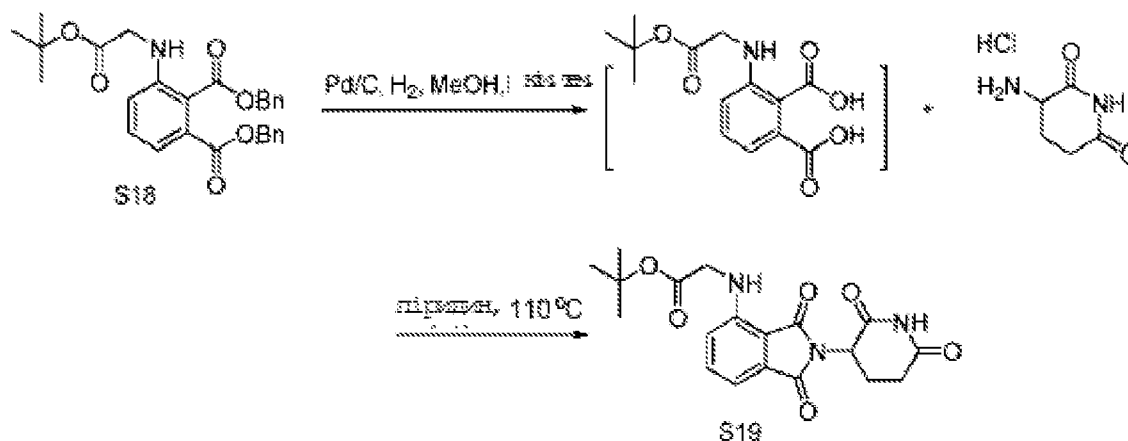
У круглодонній колбі, сполуку S16 (9,4 г, 24 ммоль) розчиняли в 100 мл етилацетату. Потім олова(II) хлорид дигідрат (11,3 г, 50 ммоль) додавали частинами до реакційної суміші. Одержану реакційну суміш нагрівали до 50 °C, перемішуючи протягом ночі. До реакційної суміші додавали водний розчин NaOH і NaHCO_3 для гасіння реакції. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Фільтрат екстрагували етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом з одержанням сполуки S17 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (7,8 г, 90 % вихід).

Стадія 3. Синтез S18



У круглодонній колбі, сполуку S17 (2,0 г, 5,54 ммоль) і KI (100 мг, 0,56 ммоль) додавали до 10 мл безводного DMF. Трет-бутилбромацетат (2,4 мл, 16,6 ммоль) і DIPEA (4,8 мл, 27,7 ммоль) додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівали до 90 °C з перемішуванням протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, більшу частину розчинника випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з гексаном/етилацетатом з одержанням сполуки S18 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (1,05 г, 40 % вихід).

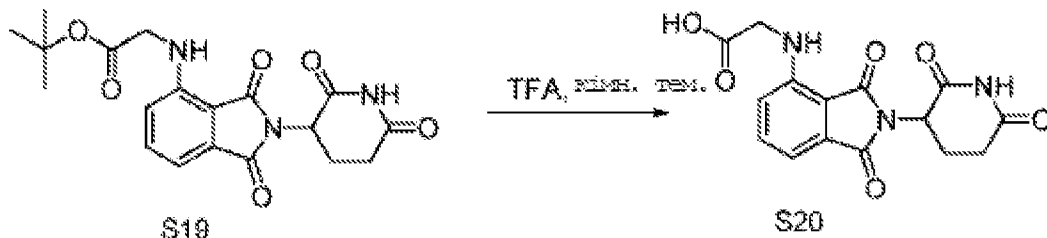
Стадія 4. Синтез S19



У круглодонній колбі, сполуку S18 (1,0 г, 2,1 ммоль) розчиняли в 20 мл метанолу. Додавали 100 мг Pd/C (10 % мас.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в 1 атм. в атмосфері H_2 . Як тільки вихідна речовина зникла відповідно до TLC, суміш фільтрували через целіт і промивали метанолом. Після випарювання розчинника, додавали 3-амінопіперидин-2,6-діону гідрохлорид (380 мг, 2,31 ммоль) і 20 мл піридину. Реакційну суміш нагрівали до 110 °C з перемішуванням протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник

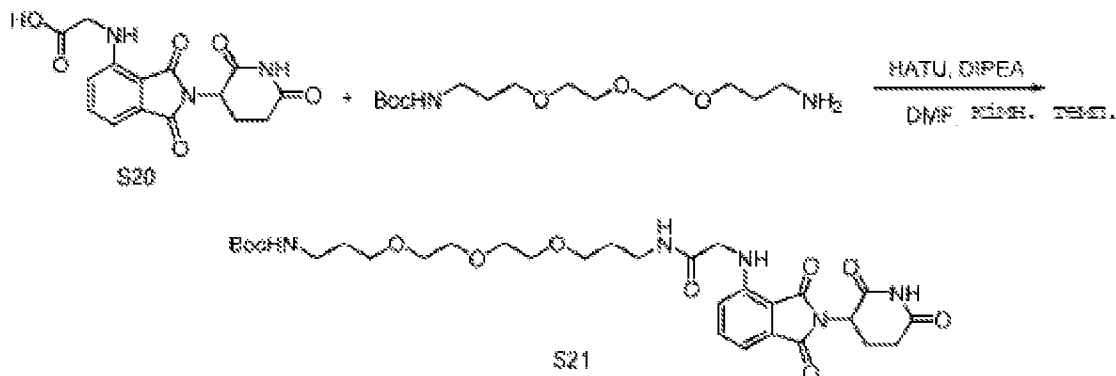
випарювали якомога більше і залишок виливали у воду. Після екстракції етилацетатом тричі, об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з DCM/етилацетатом з одержанням сполуки S19 у вигляді жовтої твердої речовини (325 мг, 40 % вихід).

Стадія 5. Синтез S20



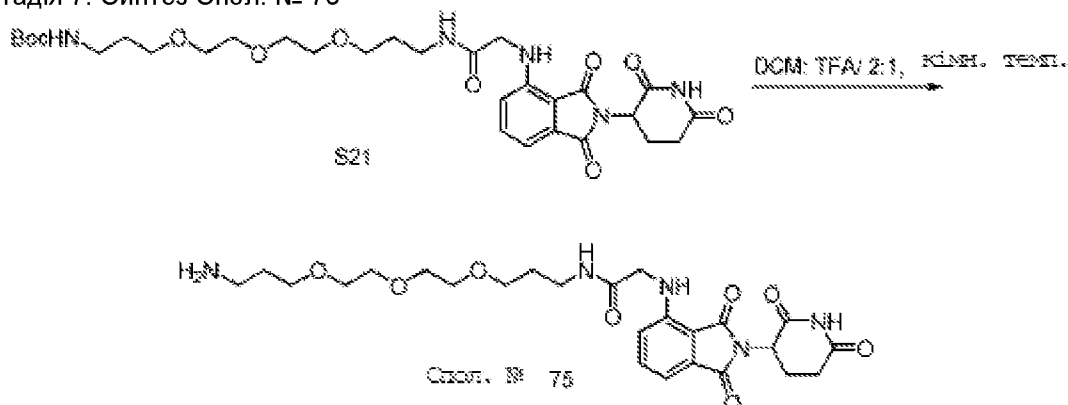
У круглодонній колбі, S19 (1,7 г) розчиняли в 8,0 мл TFA. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після випарювання розчинника залишок використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,91 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 7,59 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=6,80$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,86 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,08 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,63-2,49 (м, 2H), 2,09-2,07 (м, 1H); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 173,3, 171,9, 170,5, 169,3, 167,8, 146,3, 136,6, 132,5, 118,2, 111,5, 110,1, 60,2, 49,1, 31,5, 22,6.

Стадія 6. Синтез S21



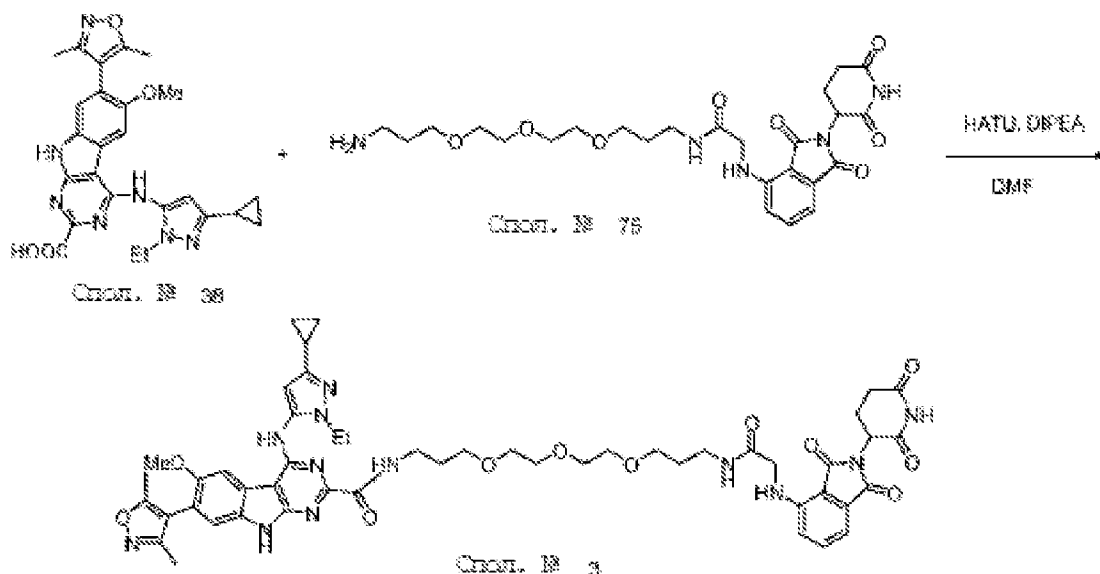
Додержуючись процедури синтезу S4, сполуку S21 синтезували з S20 (99,7 мг, 0,3 ммоль), аміном (115 мг, 0,36 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль) і DIPEA (157 мкл, 0,9 ммоль). ESI-MS розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 656,29; знайдено: 656,26.

Стадія 7. Синтез Спол. № 75



У круглодонній колбі, S21 (15,1 мг) розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 75, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 8. Синтез Спол. № 3

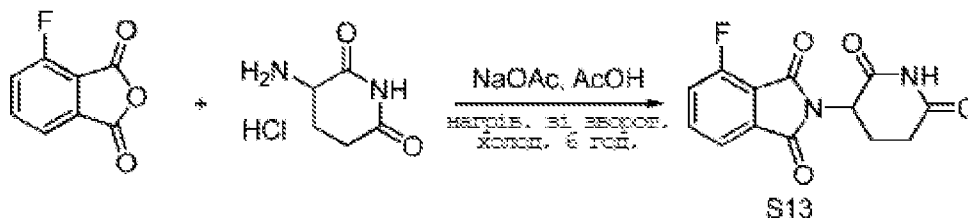


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 75 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Спол. № 3 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі в 14 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{N}_{12}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1003,4; знайдено: 1003,5. ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (с, 1H), 7,44 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,95 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,00 (дд, $J=12,7, 5,3$ Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,69-3,40 (м, 16H), 2,91-2,58 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,47 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,84-0,74 (м, 2H).

Приклад 4

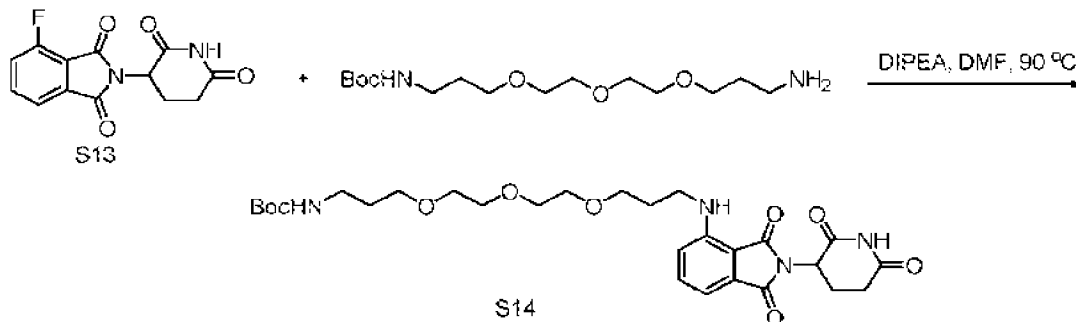
Синтез Спол. № 4

Стадія 1. Синтез S13



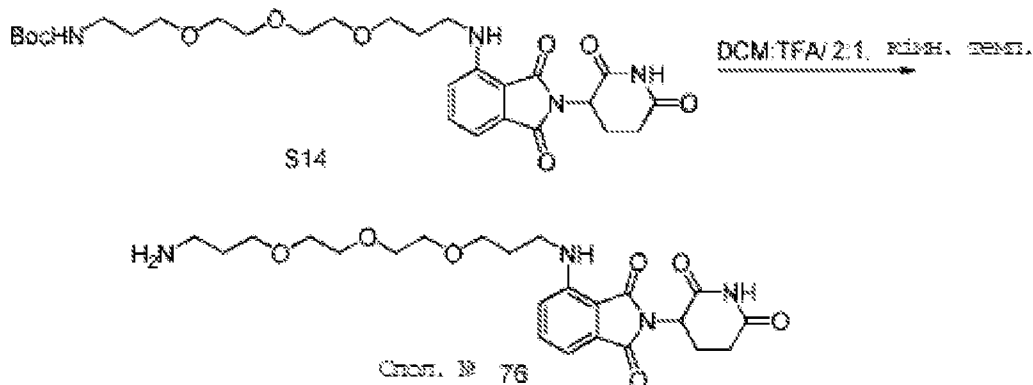
У круглодонній колбі, 3-фторфталевий ангідрид (6,64 г, 40 ммоль), 3-амінопіперидин-2,6-діону гідрохлорид (6,58 г, 40 ммоль) і ацетат натрію (3,94 г, 48 ммоль) змішували в 120 мл оцтової кислоти. Одержану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 140 °С протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури, більшу частину оцтової кислоти випарювали і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з DCM/MeOH з одержанням S13 у вигляді злегка жовтої твердої речовини (9,7 г, 88 % вихід). ESI-MS розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277,06; знайдено: 277,02. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,15 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,80-7,72 (м, 2H), 5,17 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,64-2,47 (м, 2H), 2,10-2,06 (м, 1H).

Стадія 2. Синтез S14



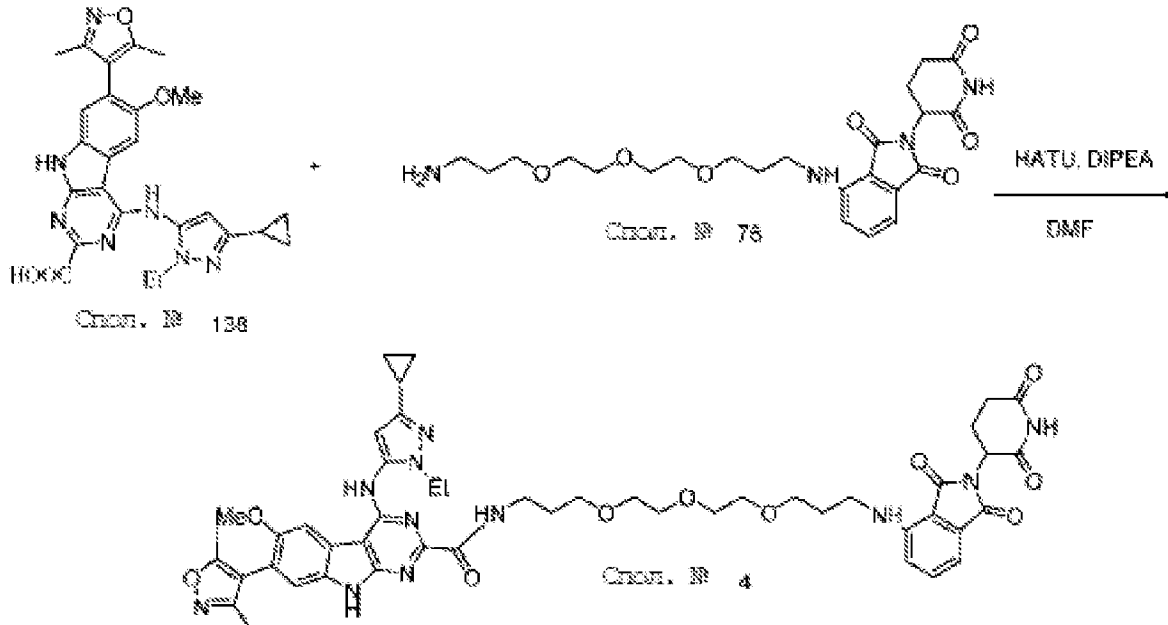
У круглодонній колбі, S13 (276 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в 3,0 мл безводного DMF. Додавали амін (320 мг, 1,0 ммоль) і DIPEA (259 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 12 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрування і випарювання неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ з H₂O/MeCN з одержанням сполуки S14 у вигляді безбарвного масла (172 мг, 30 % вихід). ESI-MS розраховано для C₂₈H₄₁N₄O₉ [M+H]⁺: 577,2; знайдено: 577,3.

Стадія 3. Синтез Спол. № 76



У круглодонній колбі, S14 (15 мг) розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 76, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. Синтез Спол. № 4

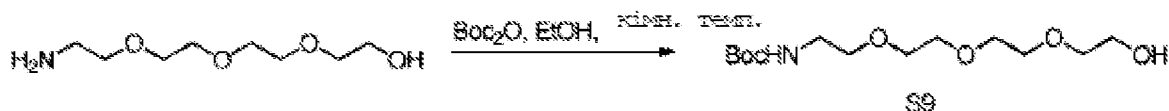


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 76 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 14 мг Спол. № 4 у вигляді CF₃CO₂H-солі. ESI-MS розраховано для C₄₈H₅₆N₁₁O₁₀ [M+H]⁺: 946,4; знайдено: 946,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,97 (дд, J=11,7, 4,4 Гц, 1H), 4,23 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,71-3,48 (м, 16H), 2,86-2,57 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,12-1,04 (м, 2H), 0,87-0,80 (м, 2H).

Приклад 5

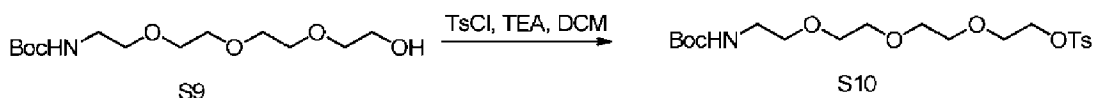
Синтез Спол. № 5

Стадія 1. Синтез S9



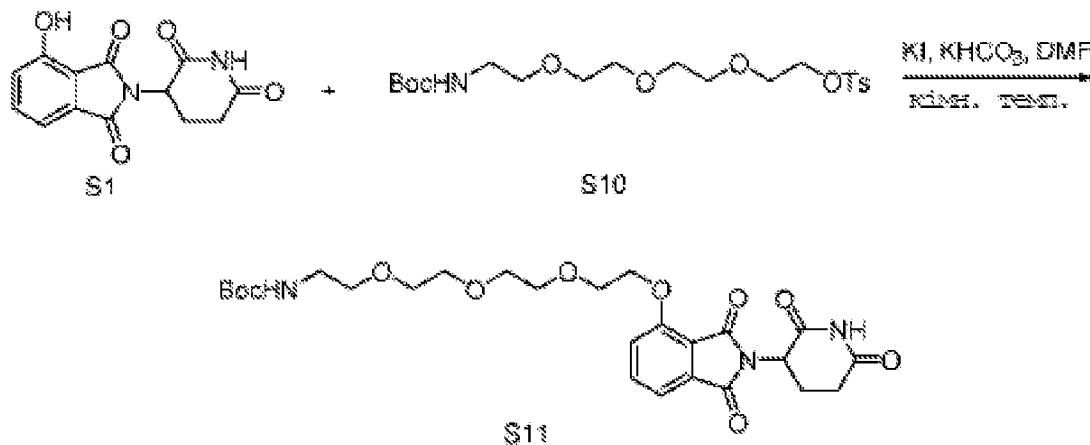
У круглодонній колбі, 2-(2-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)-етоксі)етанол (2,9 г, 15 ммоль) розбавляли в 10 мл етанолу. Ди-трет-бутилдикарбонат (3,6 г, 16,5 ммоль) розчиняли в 10 мл етанолу і розчин додавали по краплях протягом 10 хв. Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після випарювання розчинника залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з DCM/MeOH з одержанням S9 у вигляді безбарвного масла (3,69 г, 80 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 5,49 (с, 1H), 3,46-3,25 (м, 14H), 3,02 (с, 2H), 1,18 (с, 9H); ESI-MS розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 316,17; знайдено: 316,18.

Стадія 2. Синтез S10



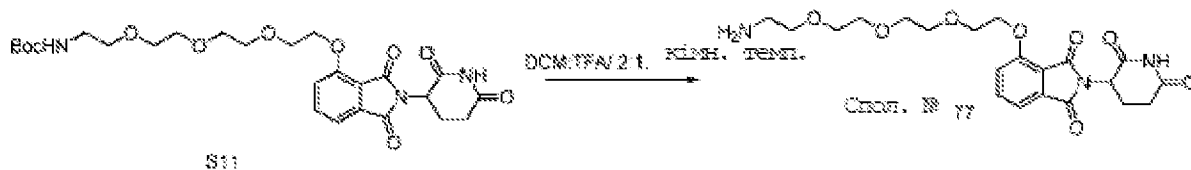
У круглодонній колбі, S9 (3,69 г, 12 ммоль) розбавляли в 100 мл DCM. Після охолодження до 0 °С, 4-толуолсульфонілхлорид (2,75 г, 14,4 ммоль) і триетиламін (2,51 мл, 18 ммоль) додавали послідовно. Одержану реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. і потім при кімнатній температурі протягом 2 год. Після обробки з DCM і насиченим розчином NaHCO_3 , об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії сумішшю гексан:етилацетат з одержанням S10 у вигляді безбарвного масла (4,98 г, 90 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,67-3,47 (м, 12H), 3,25-3,23 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,39 (с, 9H); ESI-MS розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NNaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 470,18; знайдено: 470,20.

Стадія 3. Синтез S11



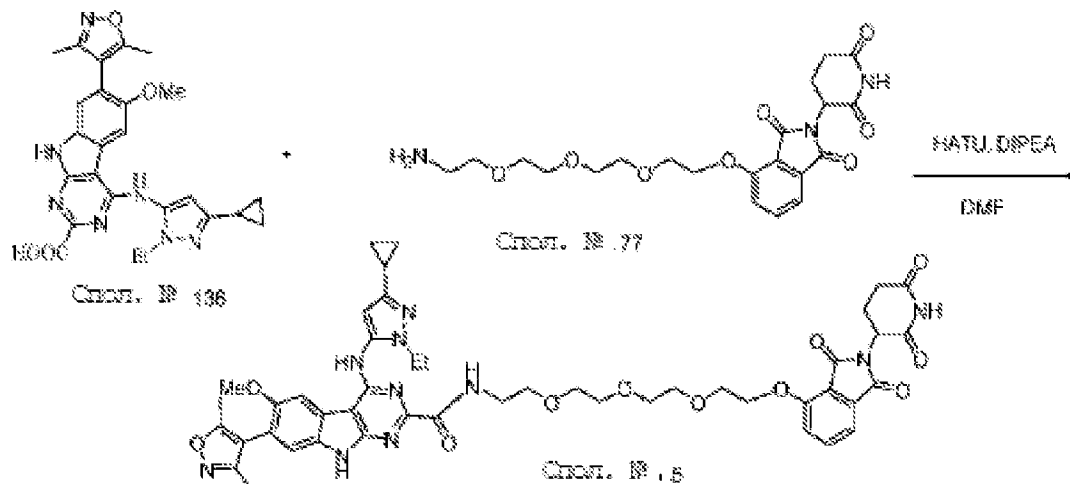
У круглодонній колбі, S1 (274 мг, 1,0 ммоль) і S10 (492 мг, 1,1 ммоль) змішували в 5,0 мл безводного DMF. KI (17 мг, 0,1 ммоль) і KHCO_3 (150 мг, 1,5 ммоль) додавали послідовно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Після випарювання більшої частини розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з DCM/MeOH з одержанням S11 у вигляді безбарвного масла (453 мг, 82 % вихід). ESI-MS розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 572,22; знайдено: 572,13.

Стадія 4. Синтез Спол. № 77



У круглодонній колбі, S11 (15 мг) розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 77, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 450,19; знайдено: 450,20.

Стадія 5. Синтез Спол. № 5

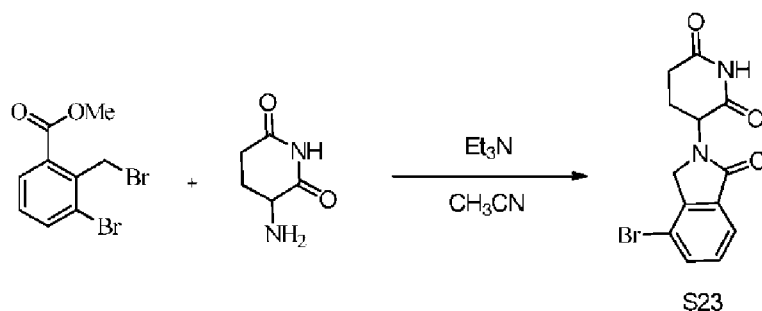


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 77 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Спол. № 5 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі в 14 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{N}_{10}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+=919,3$; знайдено: 919,5.

Приклад 6

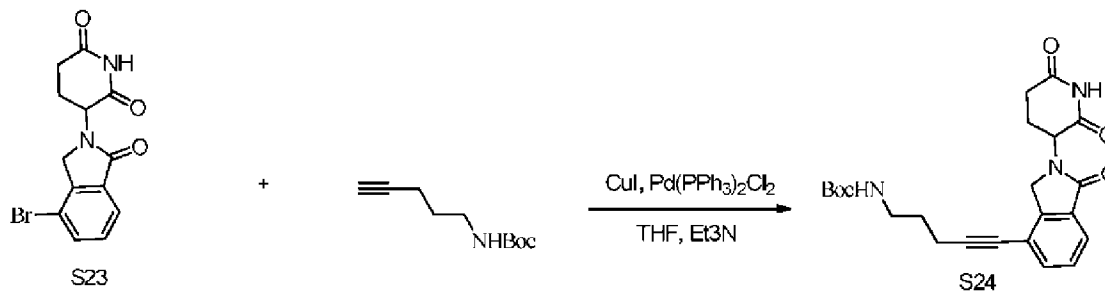
Синтез Спол. № 6

Стадія 1. Синтез S23



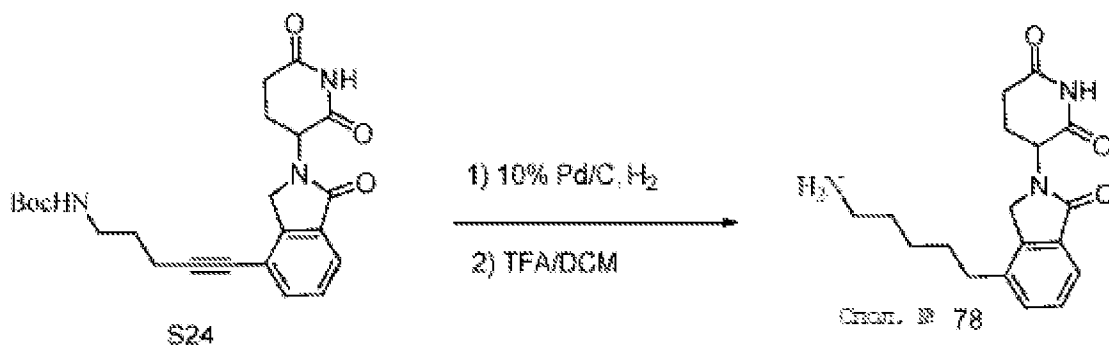
У круглодонній колбі, метил-3-бром-2-(бромметил)бензоат (50 мг) і Et_3N (60 мг) додавали до розчину 3-амінопіперидин-2,6-діону (30 мг) в CH_3CN (5 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 60 °C і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням S23 в 30 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+=323,0$; знайдено: 323,2.

Стадія 2. Синтез S24



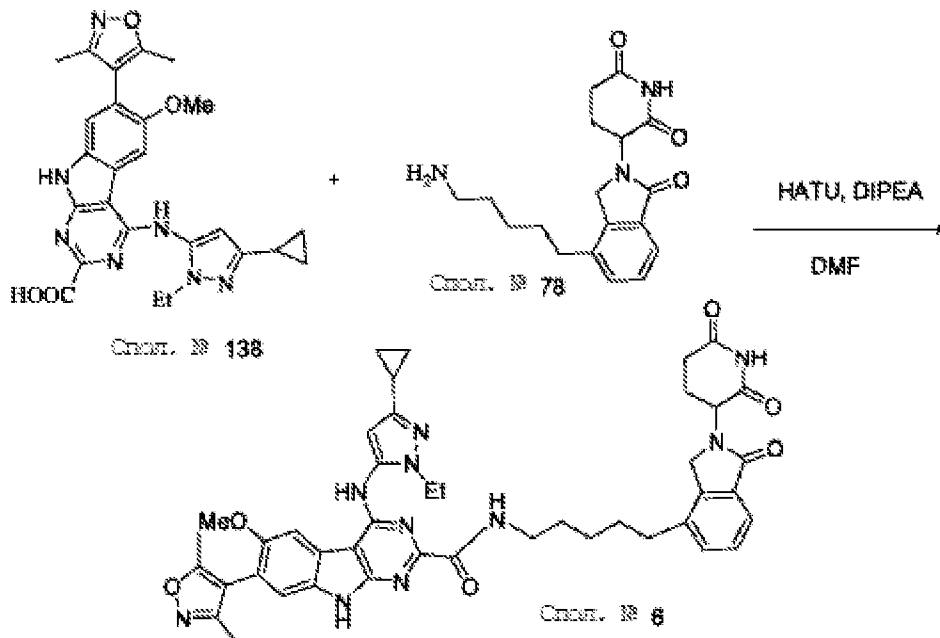
У круглодонній колбі, S23 (50 мг) і трет-бутилпент-4-ин-1-ілкарбамат (50 мг) додавали до розчину CuI (6,3 мг) і $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг) в THF (5 мл) і Et_3N (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 70 °C в атмосфері Ar і очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням S24 в 20 мг. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+=426,2$; знайдено: 426,4.

Стадія 3. Синтез Спол. № 78



5 S24 (30 мг) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали 5 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш дегазували 2 рази, кожного разу замінючи вакуум воднем, потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 78, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для C₁₈H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺: 330,1; знайдено: 330,4.

Стадія 4. Синтез Спол. № 6

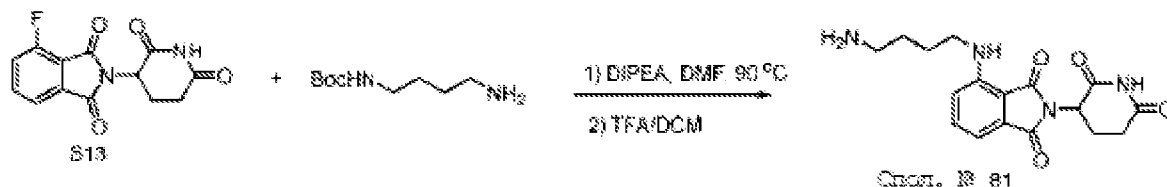


10 У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 78 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 10 мг Спол. № 6 у вигляді CF₃CO₂H-солі. ESI-MS розраховано для C₄₃H₄₇N₁₀O₆ [M+H]⁺: 799,3; знайдено: 799,5.

15 Приклад 7

Синтез Спол. № 9

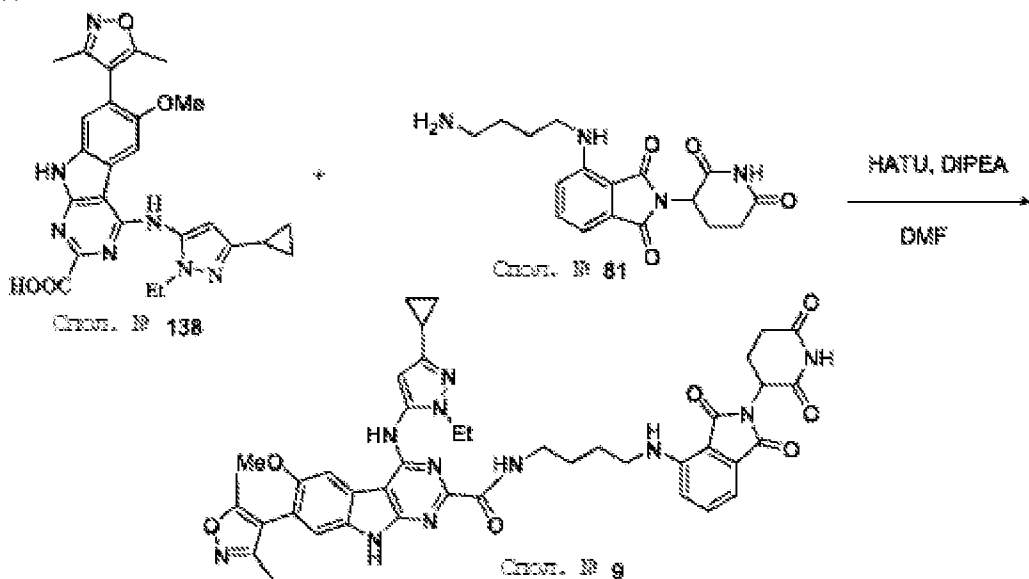
Стадія 1. Синтез Спол. № 81



20 У круглодонній колбі, S13 (276 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в 3,0 мл безводного DMF. Додавали трет-бутил-(4-амінобутил)карбамат (320 мг) і DIPEA (259 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 12 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрування і

випарювання неочищений залишок розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою ВЕРХ з H₂O/MeCN з одержанням сполуки Спол. № 81 у вигляді безбарвного масла (100 мг). ESI-MS розраховано для C₁₇H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺: 345,1; знайдено: 345,4.

5 Стадія 2: Синтез Спол. № 9



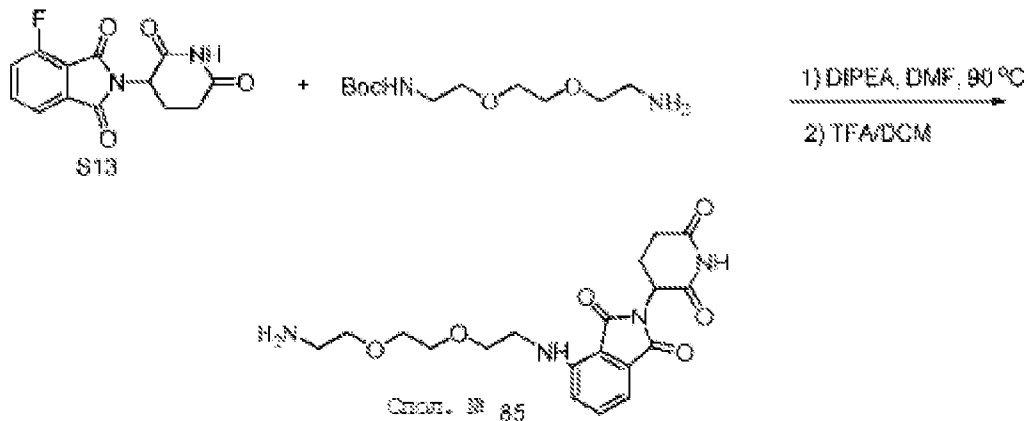
У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 81 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 17 мг Спол. № 9 у вигляді CF₃CO₂H-солі. ESI-MS розраховано для C₄₂H₄₄N₁₁O₇ [M+H]⁺: 814,3; знайдено: 814,5.

10

Приклад 8

Синтез Спол. № 13

Стадія 1. Синтез Спол. № 85

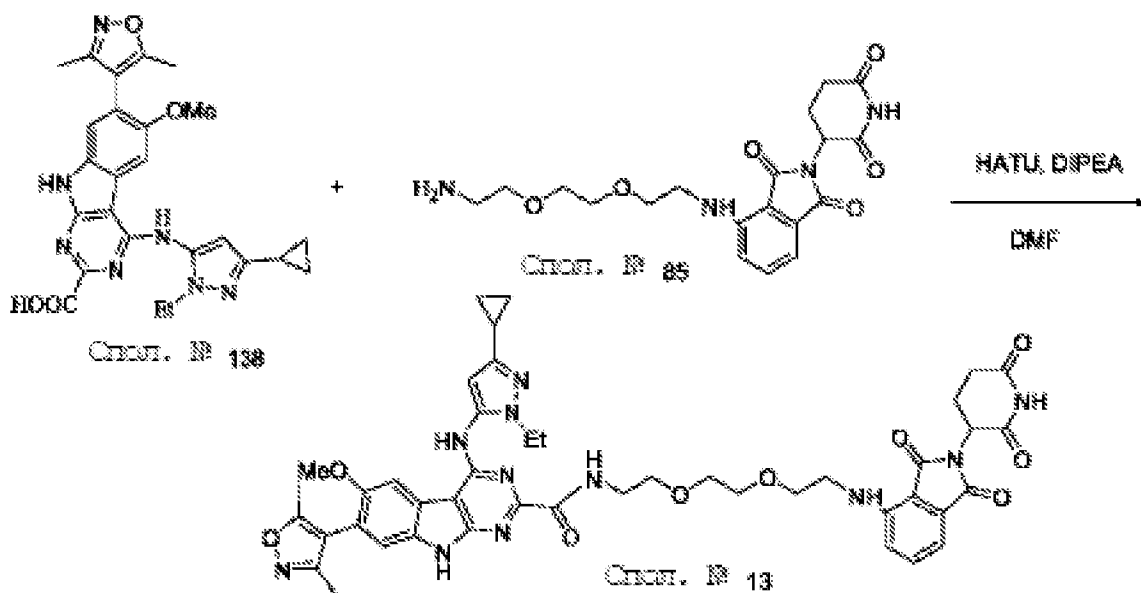


15

У круглодонній колбі, S13 (276 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в 3,0 мл безводного DMF. Додавали трет-бутил-(2-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)етил)карбамат (320 мг) і DIPEA (259 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 12 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрування і випарювання неочищений залишок розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою ВЕРХ з H₂O/MeCN з одержанням Спол. № 85 у вигляді безбарвного масла (130 мг). ESI-MS розраховано для C₁₉H₂₅N₄O₆ [M+H]⁺: 405,1; знайдено: 405,4.

20

Стадія 2. Синтез Спол. № 13



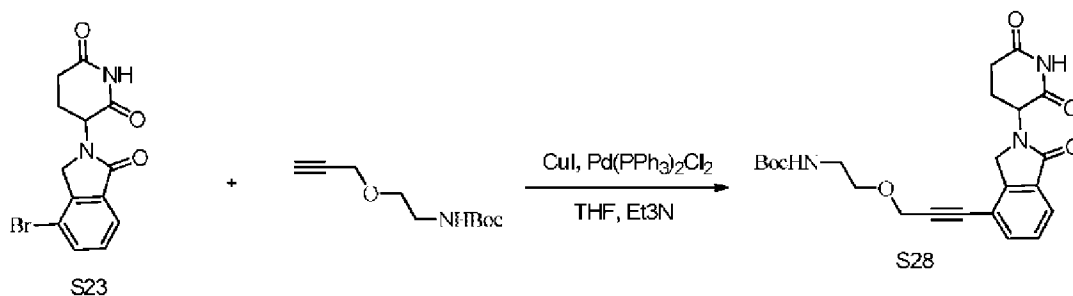
У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 85 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 12 мг Спол. № 13 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_{11}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 874,3; знайдено: 874,2.

5

Приклад 9

Синтез Спол. № 59

Стадія 1. Синтез S28

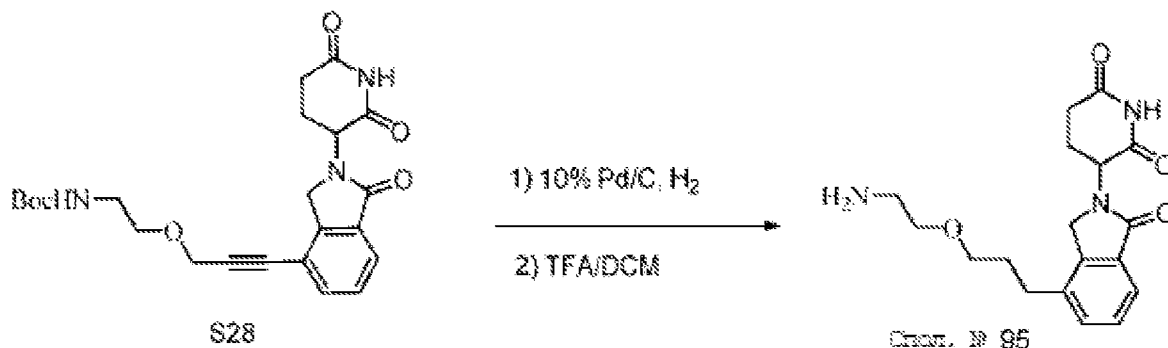


У круглодонній колбі, S23 (50 мг) і трет-бутил-(2-(проп-2-ін-1-ілоксі)етил)карбамат (60 мг) додавали до розчину CuI (6,3 мг) і $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг) в THF (5 мл) і Et_3N (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 70 °C в атмосфері Ar і очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 22 мг S28. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,1; знайдено: 442,3.

10

15

Стадія 2. Синтез Спол. № 95

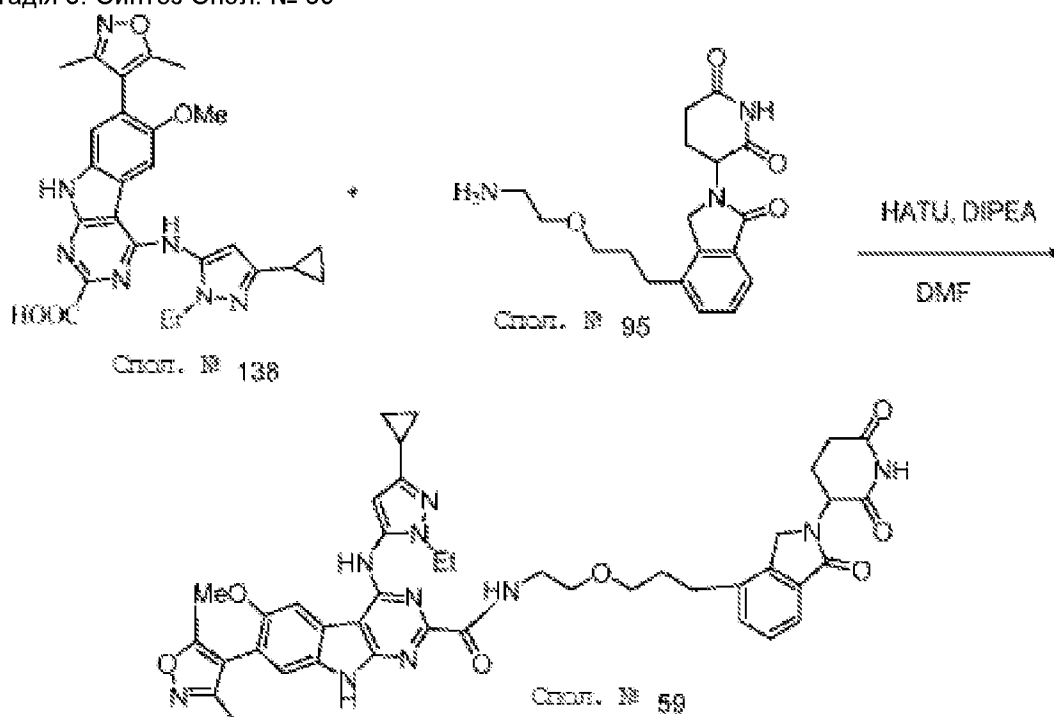


S28 (30 мг) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали 5 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш дегазували 2 рази, кожного разу замінюючи вакуум воднем, потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного

20

продукту, Спол. № 95, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $C_{18}H_{24}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 346,1; знайдено: 346,3.

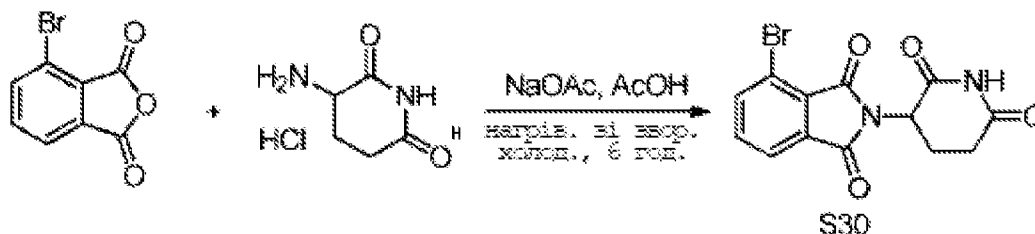
Стадія 3. Синтез Спол. № 59



- 5 У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 95 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 10 мг Спол. № 59 у вигляді CF_3CO_2H -солі. ESI-MS розраховано для $C_{43}H_{47}N_{10}O_7$ $[M+H]^+$: 815,3; знайдено: 815,4.

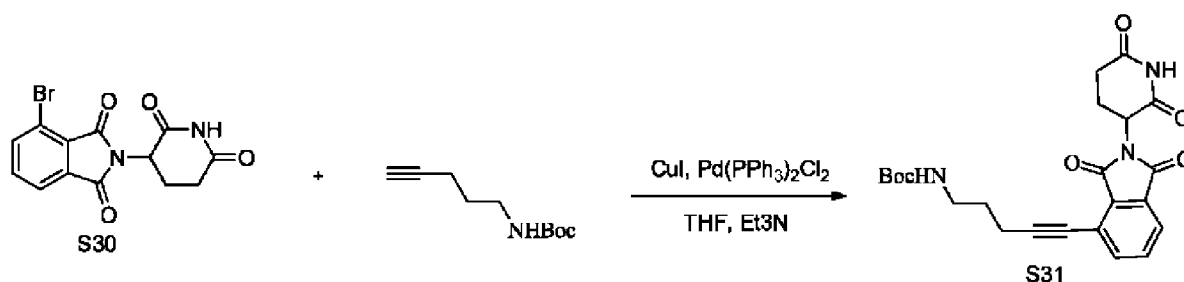
Приклад 10

- 10 Синтез Спол. № 60
Стадія 1. Синтез S30



- 15 У круглодонній колбі, 3-бромфталевий ангідрид (6,64 г), 3-амінопіперидин-2,6-діону гідрохлорид (6,58 г, 40 ммоль) і ацетат натрію (3,94 г, 48 ммоль) змішували в 120 мл оцтової кислоти. Одержану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 140 °C протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури, більшу частину оцтової кислоти випарювали і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з DCM/MeOH з одержанням S130 у вигляді твердої речовини (7 г). ESI-MS розраховано для $C_{13}H_{10}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$: 336,9; знайдено: 336,9.

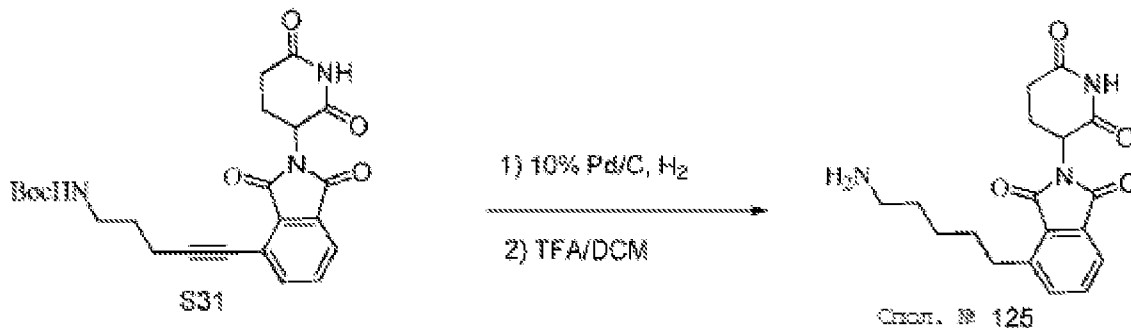
- 20 Стадія 2. Синтез S31



У круглодонній колбі, S30 (50 мг) і трет-бутилпент-4-ин-1-ілкарбамат (50 мг) додавали до розчину CuI (6,3 мг) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 мг) в THF (5 мл) і Et₃N (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 70 °С в атмосфері Ar і очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 14 мг S31. ESI-MS розраховано для C₂₃H₂₆N₃O₆ [M+H]⁺: 440,1; знайдено: 440,3.

5

Стадія 3. Синтез Спол. № 125

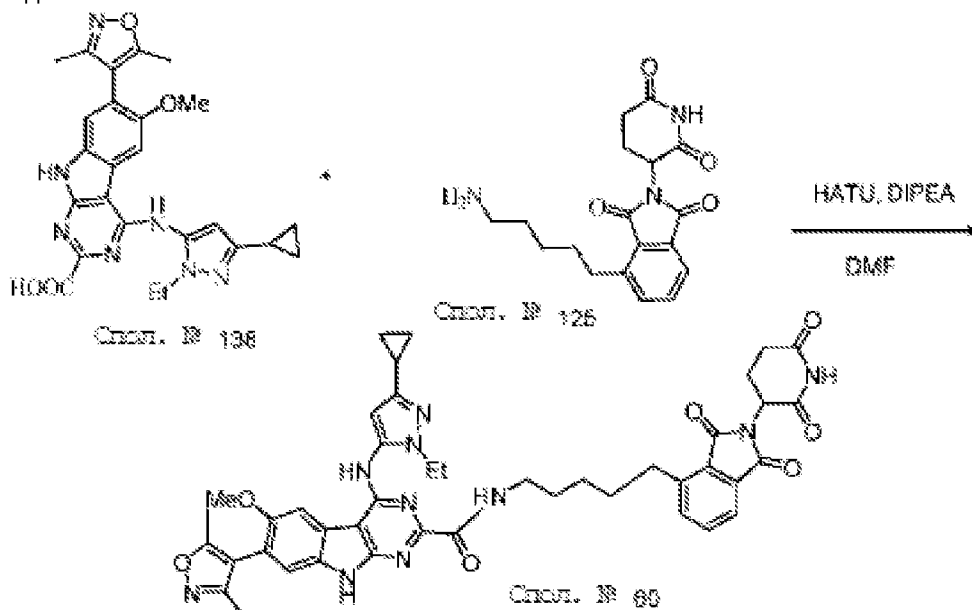


S31 (30 мг) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали 5 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш дегазували 2 рази, кожного разу замінюючи вакуум воднем, потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 125, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для C₁₈H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺: 344,1; знайдено: 344,4.

10

15

Стадія 4. Синтез Спол. № 60



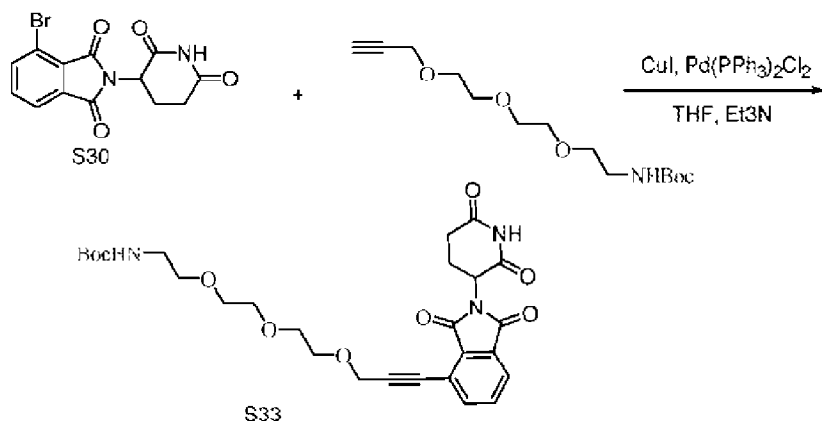
У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 125 (40 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 10 мг Спол. № 60 у вигляді CF₃CO₂H-солі. ESI-MS розраховано для C₄₃H₄₅N₁₀O₇ [M+H]⁺: 813,3; знайдено: 813,4.

20

Приклад 11

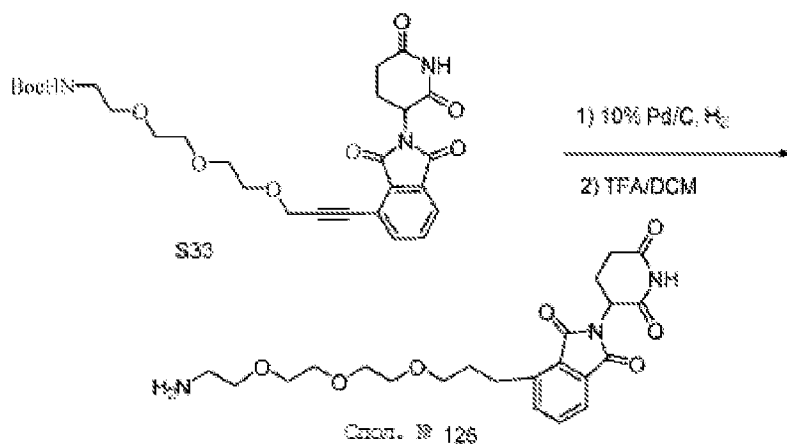
Синтез Спол. № 61

Стадія 1. Синтез S33



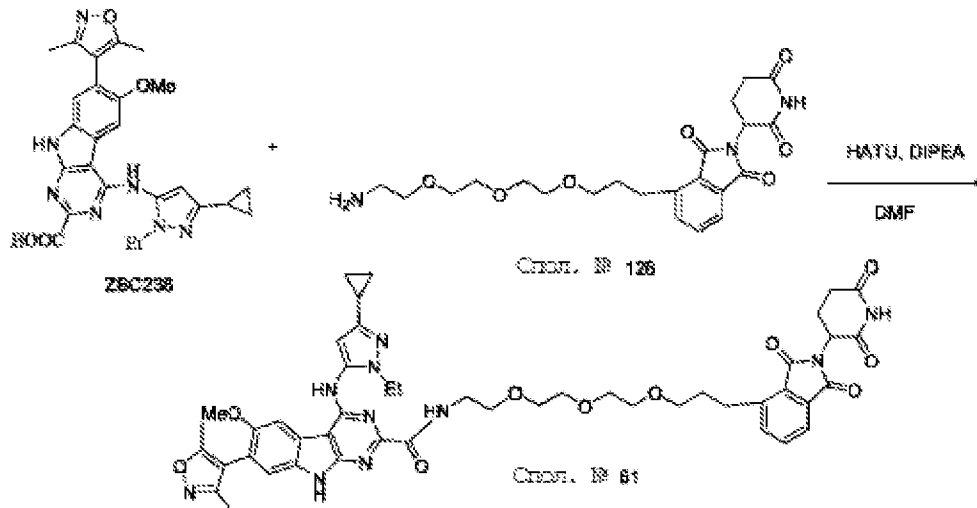
У круглодонній колбі, S30 (50 мг) і трет-бутил-(2-(2-(2-(проп-2-ін-1-ілокси)етоксі)етоксі)етил)карбамат (60 мг) додавали до розчину CuI (6,3 мг) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 мг) в THF (5 мл) і Et₃N (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 70 °С в атмосфері Ar і очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням S33 в 18 мг. ESI-MS розраховано для C₂₇H₃₄N₃O₉ [M+H]⁺: 544,2; знайдено: 544,4.

Стадія 2. Синтез Спол. № 126



S33 (30 мг) розчиняли в MeOH (10 мл) і додавали 5 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш дегазували 2 рази, кожного разу замінючи вакуум воднем, потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 126, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для C₂₂H₃₀N₃O₇ [M+H]⁺: 448,2; знайдено: 448,3.

Стадія 3. Синтез Спол. № 61

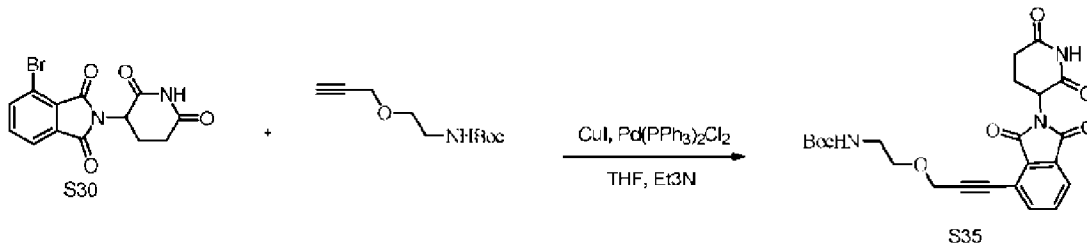


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 126 (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 15 мг Спол. № 61 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 917,3; знайдено: 917,4.

Приклад 12

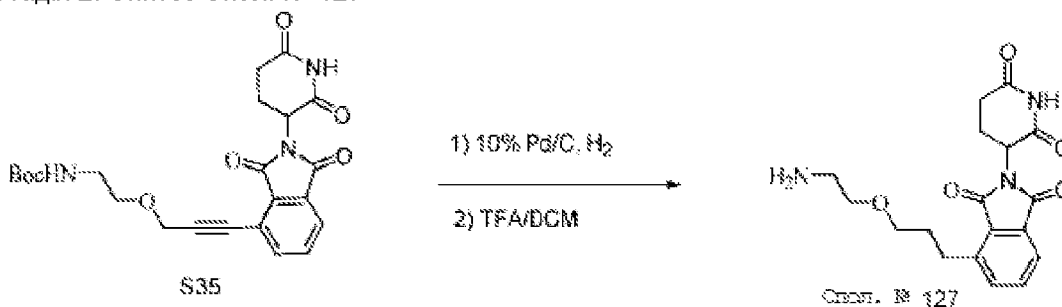
Синтез Спол. № 62

Стадія 1. Синтез S35



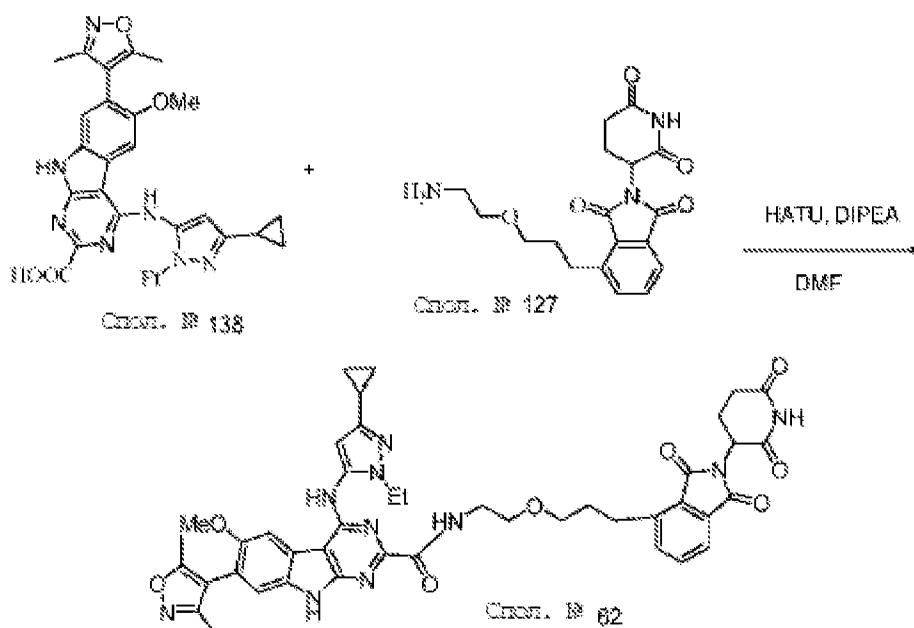
У круглодонній колбі, S30 (50 мг) і трет-бутил-(2-(проп-2-ін-1-ілоксі)етил)карбамат (60 мг) додавали до розчину CuI (6,3 мг) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг) в THF (5 мл) і Et_3N (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 годин при 70 °C в атмосфері Ar і очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 19 мг S35. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456,1; знайдено: 456,3.

Стадія 2. Синтез Спол. № 127



S35 (30 мг) розчиняли в MeOH (10 мл). Додавали 5 мг 10 % Pd/C. Реакційну суміш дегазували 2 рази, кожного разу замінючи вакуум воднем, потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом ночі. Суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику з одержанням неочищеного продукту, який розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години, розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, Спол. № 127, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360,1; знайдено: 360,2.

Стадія 3. Синтез Спол. № 62

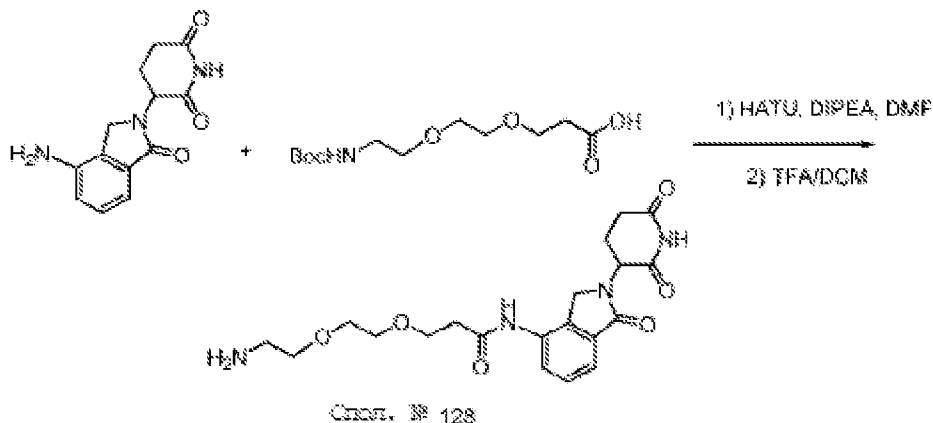


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 127 (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 15 мг Спол. № 62 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_{10}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 829,3; знайдено: 829,5.

5 Приклад 13

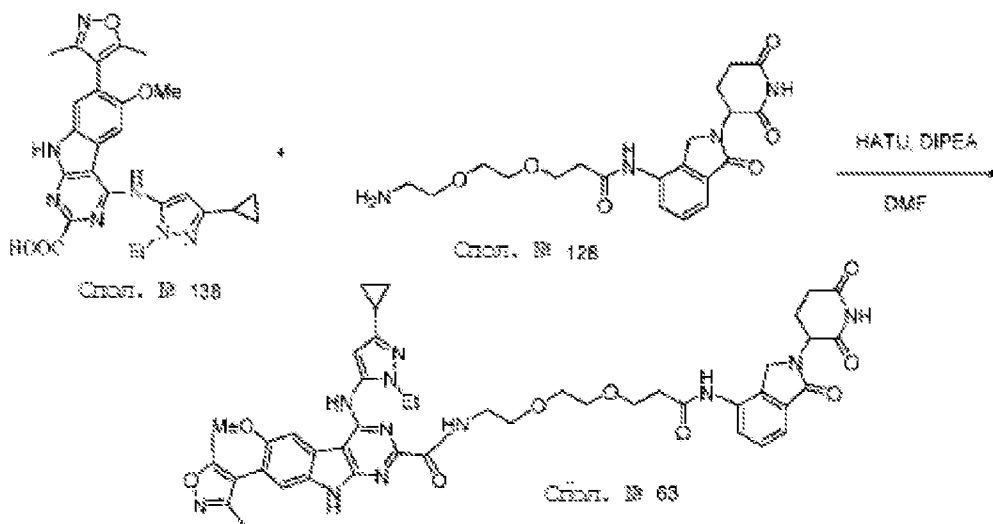
Синтез Спол. № 63

Стадія 1. Синтез Спол. № 128



У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину 3-(4-аміно-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (20 мг), HATU (30 мг) і 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатетрадекан-14-ової кислоти (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і розчинник випарювали якомога більше і залишок виливали у воду. Після екстракції етилацетатом тричі, об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування і випарювання неочищений залишок розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням Спол. № 128. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419,1; знайдено: 419,2.

Стадія 2. Синтез Спол. № 63

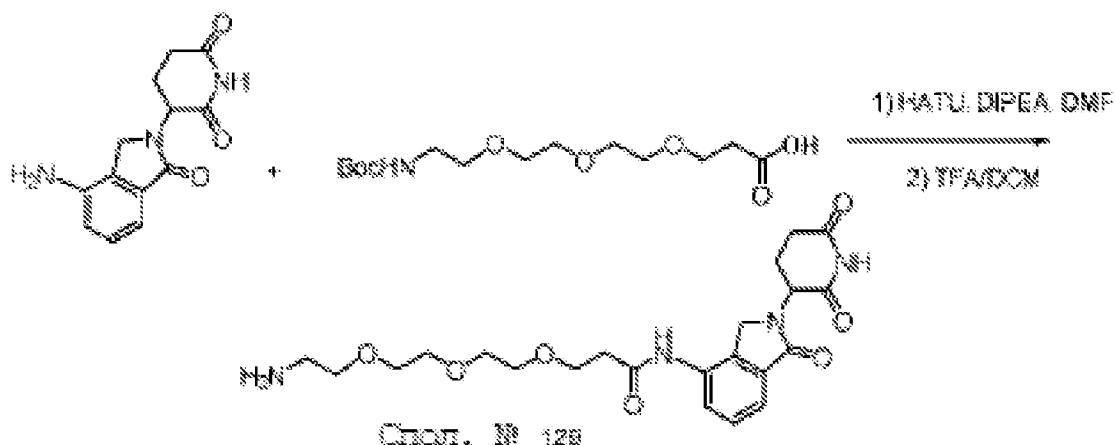


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 128 (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 13 мг Спол. № 63 у вигляді $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -солі. ESI-MS розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_{11}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 888,3; знайдено: 888,5.

25 Приклад 14

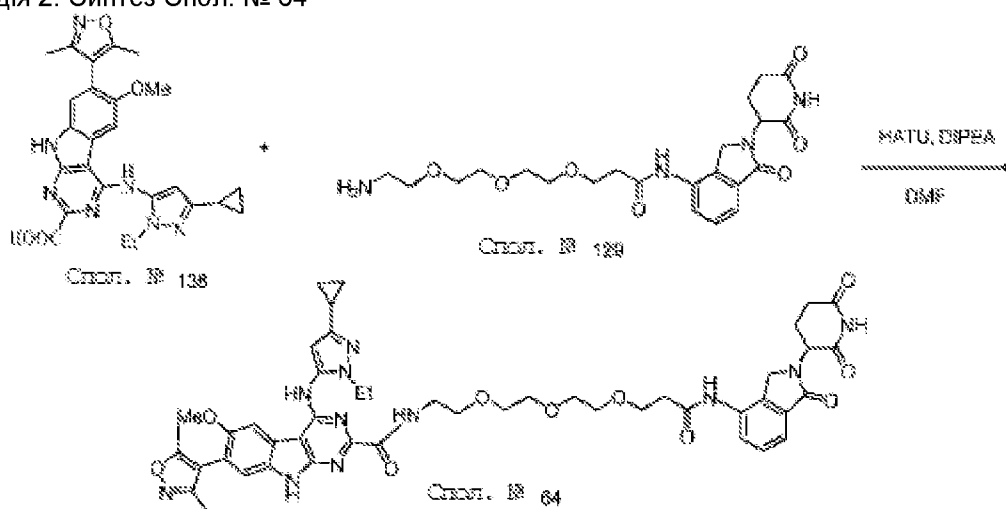
Синтез Спол. № 64

Стадія 1. Синтез Спол. № 129



У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину 3-(4-аміно-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (20 мг), HATU (30 мг) і 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-17-ової кислоти (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і розчинник випарювали якомога більше і залишок виливали у воду. Після екстракції етилацетатом тричі, об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрування і випарювання неочищений залишок розчиняли в 3 мл DCM і TFA (2:1). Після перемішування протягом 1 години розчинник випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням Спол. № 129. ESI-MS розраховано для C₂₂H₃₁N₄O₇ [M+H]⁺: 463,2; знайдено: 463,4.

Стадія 2. Синтез Спол. № 64

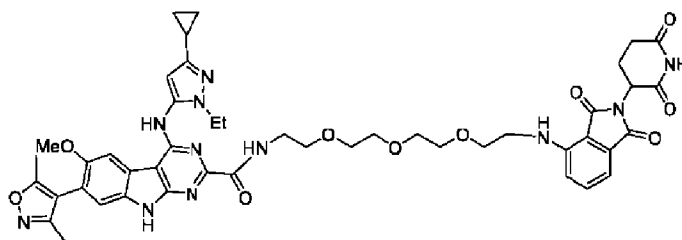


У круглодонній колбі, N,N-діізопропілетиламін (50 мг) додавали до розчину Спол. № 138 (20 мг), HATU (20 мг) і Спол. № 129 (50 мг) в DMF (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хв. і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 17 мг Спол. № 64 у вигляді CF₃CO₂H-солі. ESI-MS розраховано для C₄₇H₅₄N₁₁O₁₀ [M+H]⁺: 932,4; знайдено: 932,5.

Приклад 15

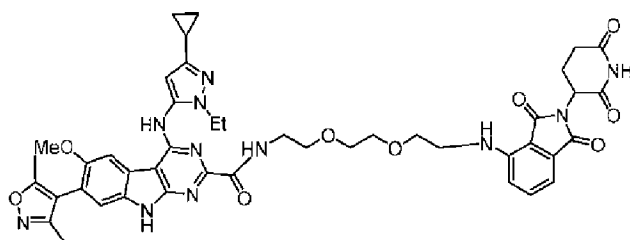
Наступні сполуки винаходу одержували з використанням ілюстративних способів, описаних у загальних схемах, прикладах 1-14, і/або способів, відомих фахівцям у даній галузі з урахуванням даного винаходу.

Спол. № 14



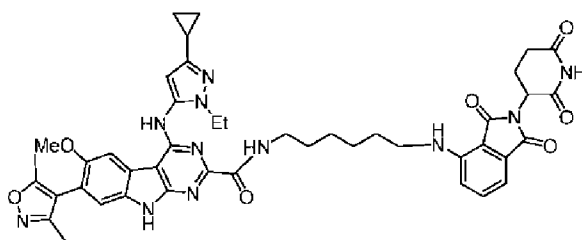
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 6,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=12,7$, 5,5 Гц, 1H), 4,26 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,73-3,65 (м, 4H), 3,38-3,32 (м, 10H), 2,68 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,21-1,14 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{N}_{11}\text{O}_{10}$ (M+H) $^+$: 918,38; знайдено: 918,32.

Спол. № 65



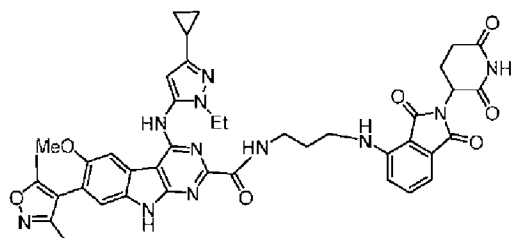
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,42 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,00 (дд, $J=12,7$, 5,5 Гц, 1H), 4,24 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,80-3,63 (м, 4H), 3,36-3,24 (м, 8H), 2,90-2,74 (м, 2H), 2,73-2,61 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,17-2,14 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,49 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,17-1,12 (м, 2H), 0,93-0,86 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_{11}\text{O}_9$ (M+H) $^+$: 874,36; знайдено: 874,45.

Спол. № 11



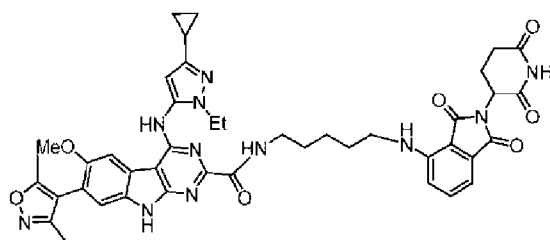
15 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,54 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,02 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,05-4,98 (м, 1H), 4,24-4,17 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,37-3,22 (м, 6H), 3,00 (с, 2H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,48 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,15-1,05 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_{11}\text{O}_7$ (M+H) $^+$: 842,37; знайдено: 842,36.

Спол. № 8



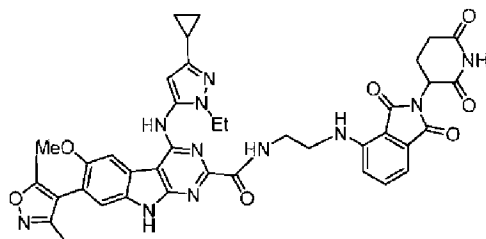
25 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,55-7,49 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,18 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,70-3,56 (м, 2H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,35 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 4H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,44 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,82-0,73 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_{11}\text{O}_7$ (M+H) $^+$: 800,32; знайдено: 800,23.

Спол. № 10



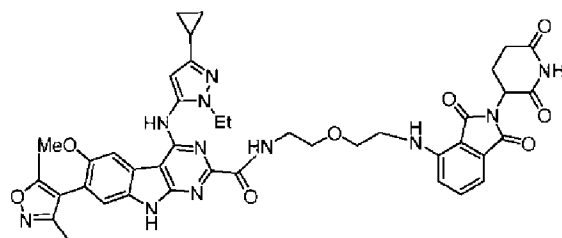
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,51-7,42 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,93-4,97 (м, 1H), 4,15 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,35 (с, 4H), 2,74-2,53 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 4H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40-1,34 (м, 1H), 1,08-0,96 (м, 2H), 0,80-0,73 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_{11}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 828,35; знайдено: 828,35.

Спол. № 7



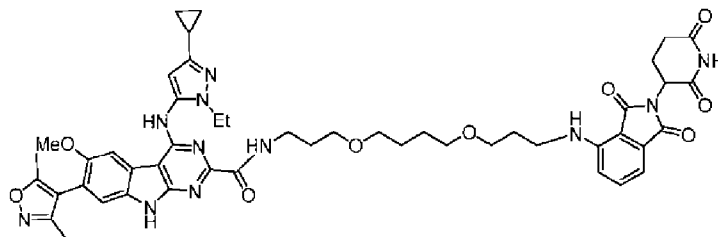
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,55-7,48 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,20 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,20 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,71-2,58 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,99-1,97 (м, 1H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,83-0,79 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_{11}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 786,30; знайдено: 786,18.

Спол. № 12



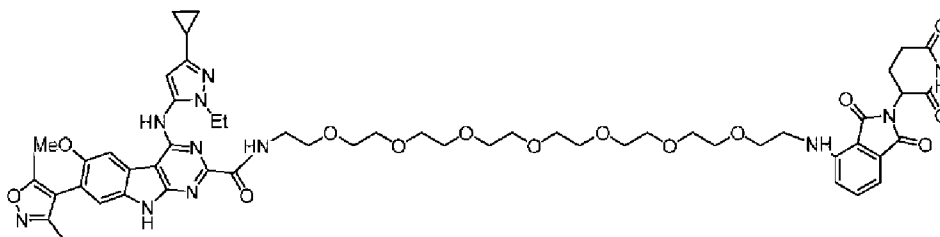
15 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,56 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,03 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 4,25 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,83-3,73 (м, 4H), 3,71-3,69 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,46 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,18-1,10 (м, 2H), 0,90-0,87 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_{11}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 830,33; знайдено: 830,23.

Спол. № 15



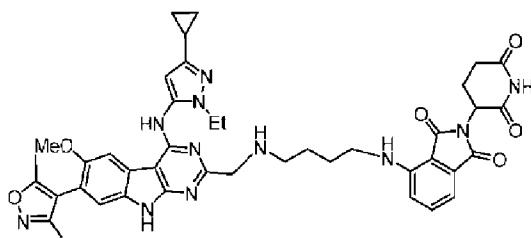
25 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,47-7,38 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,03-4,97 (м, 1H), 4,16 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 3,60-3,52 (м, 6H), 3,50-3,42 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,66 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 2,33 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,16 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,89 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,79 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,44 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,05-0,91 (м, 2H), 0,78-0,73 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_{11}\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 930,42; знайдено: 930,32.

Спол. № 16



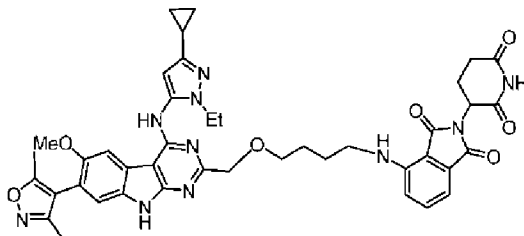
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,51-7,43 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,99 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,04-4,98 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,72-3,49 (м, 24H), 3,42 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,66 (д, $J=1,2$ Гц, 4H), 2,34 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,17 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,87-0,81 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{N}_{11}\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 1094,49; знайдено: 1094,36.

Спол. № 17



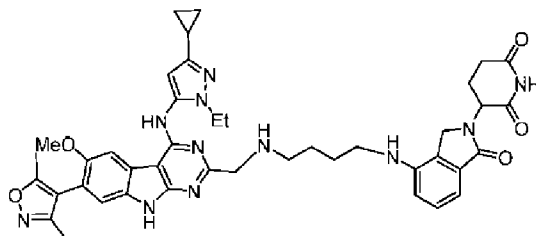
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,60-6,52 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 2H), 2,48-2,43 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,80-0,73 (м, 2H), 0,59-0,53 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_{11}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 800,36; знайдено: 800,71.

Спол. № 18



15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,48-4,39 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,37-3,34 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 4H), 1,64-1,55 (м, 4H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23 (с, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H), 0,63-0,57 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 801,34; знайдено: 801,51.

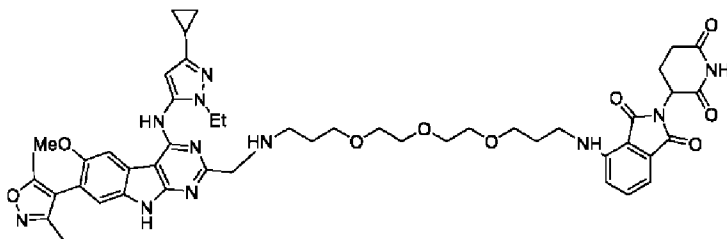
Спол. № 19



25 ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,98 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,07 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 4,33-4,28 (м, 4H), 4,04 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,00 (д, $J=1,5$ Гц, 4H), 2,86 (д, $J=1,5$ Гц, 4H), 2,33 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,16 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,40 (кв, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 2H). UPLC-MS (ESI $^+$): m/z розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_{11}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 786,38; знайдено: 786,34.

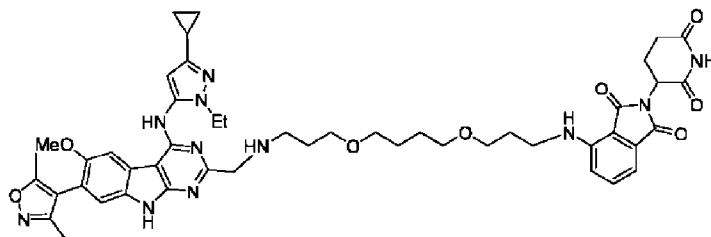
30

Спол. № 20



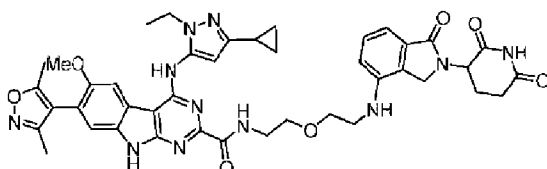
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,42 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,87 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,03 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 4H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,52-3,46 м, 4H), 3,29-3,23 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,04-1,99 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,98-0,89 (м, 2H), 0,72-0,66 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для C₄₈H₅₇N₁₁O₉ (M+H)⁺: 932,43; знайдено: 932,42.

Спол. № 21



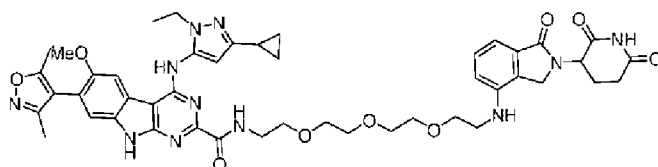
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,46 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,97 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,04 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,63 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,51 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 12H), 2,66 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,72-0,66 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для C₄₈H₅₇N₁₁O₈ (M+H)⁺: 916,44; знайдено: 916,47.

Спол. № 22



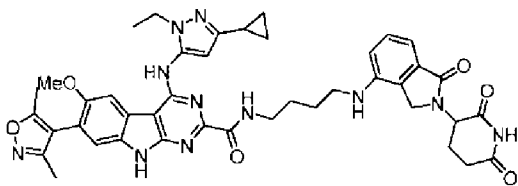
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ppm) 7,48 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,70-6,75 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,06 (дд, J=13,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,24 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,77-3,72 (м, 4H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,13-1,08 (м, 2H), 0,88-0,83 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для C₄₂H₄₆N₁₁O₇ (M+H)⁺: 816,36; знайдено: 816,14.

Спол. № 24

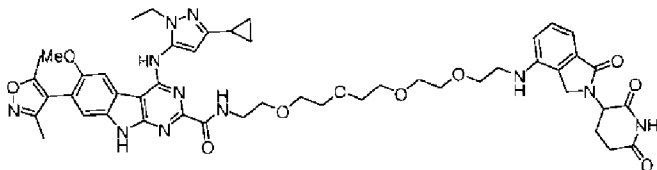


¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ppm) 7,46 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,13 (дд, J=13,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,2 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,69-3,62 (м, 12H), 3,39-3,29 (м, 4H), 2,89-2,79 (м, 2H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,07-1,04 (м, 2H), 0,82-0,78 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для C₄₆H₅₄N₁₁O₉ (M+H)⁺: 904,41; знайдено: 904,36.

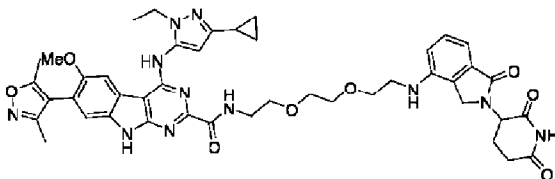
Спол. № 66



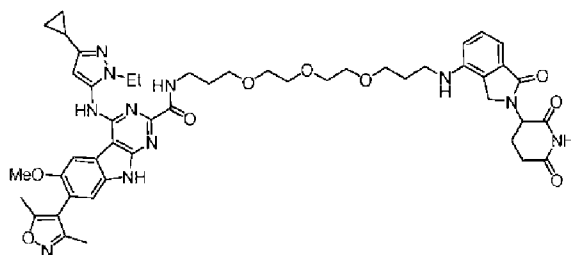
- 5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,48 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,16 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 2H), 4,26 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,52-3,25 (м, 4H), 2,96-2,76 (м, 2H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03-1,98 (м, 4H), 1,49 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,15-1,10 (м, 2H), 0,88-0,84 (м, 2H). UPLC-MS (ESI^+): m/z розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_{11}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 800,36; знайдено: 800,39.
Спол. № 125



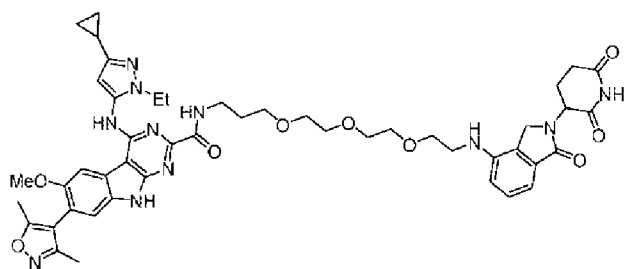
- 10 ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,46 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,14 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,19 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,67-3,59 (м, 16H), 3,37-3,33 (м, 4H), 2,88-2,74 (м, 2H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,06-1,02 (м, 2H), 0,80-0,77 (м, 2H). UPLC-MS (ESI^+): m/z розраховано для $\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{N}_{11}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 948,44; знайдено: 948,42.
Спол. № 25



- 15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,48 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,20 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,09 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 8H), 3,42-3,33 (м, 4H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,14-1,11 (м, 2H), 0,88-0,86 (м, 2H). UPLC-MS (ESI^+): m/z розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_{11}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 860,38; знайдено: 860,24.
Спол. № 67

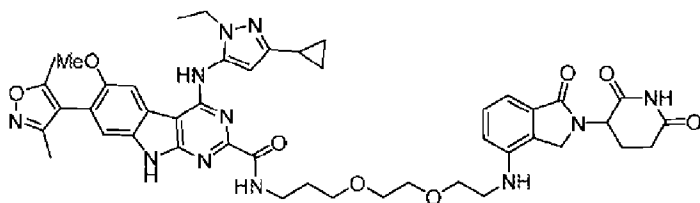


- 25 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,41 (с, 1H), 7,22 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,01 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,11 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,51 (м, 12H), 3,37-3,35 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 4H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,70-0,65 (м, 2H). UPLC-MS (ESI^+): m/z розраховано для $\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{N}_{11}\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 932,44; знайдено: 932,40.
Спол. № 68



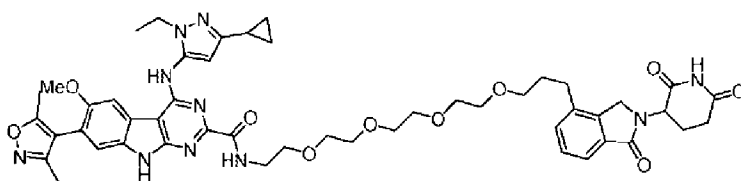
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,42 (с, 1H), 7,25 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,14 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,65-3,26 (м, 16H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 3H), 1,44 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,99-0,96 (м, 2H), 0,74-0,69 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_{11}\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 918,43; знайдено: 918,35.

Спол. № 69



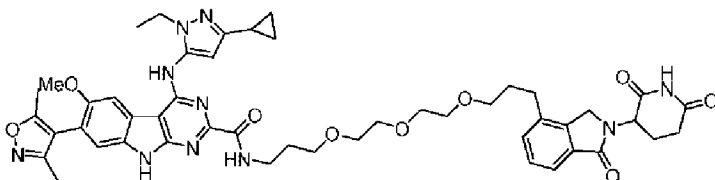
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,44 (с, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 6,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,12 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,65-3,25 (м, 12H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,97-0,93 (м, 2H), 0,70-0,66 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_{11}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 874,40; знайдено: 874,30.

Спол. № 70



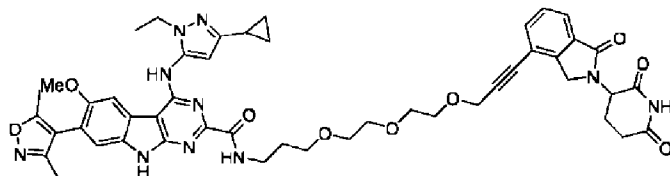
15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,57 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 6,18 (с, 1H), 5,13 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,23 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,70-3,56 (м, 12H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,39-3,26 (м, 4H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,71 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,12-1,08 (м, 2H), 0,85-0,83 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 947,44; знайдено: 947,37.

Спол. № 71



25 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,55 (дд, $J=2,0$ Гц, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,13 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,10 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,66-3,49 (м, 12H), 3,38-3,27 (м, 2H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,69 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 4H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,97-0,94 (м, 2H), 0,70-0,67 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{N}_{10}\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 917,43; знайдено: 917,35.

30 Спол. № 72



¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ppm) 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,12 (дд, J=13,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,13 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,69-3,52 (м, 10H), 3,35-3,27 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 2H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 3H), 1,43 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,97-0,94 (м, 2H), 0,70-0,68 (м, 2H). UPLC-MS (ESI⁺): m/z розраховано для C₄₈H₅₃N₁₀O₉ (M+H)⁺: 913,40; знайдено: 913,45.

Приклад 16

Активність in vitro

Активність інгібування росту клітин репрезентативних деструкторів ВЕТ-бромодому визначали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo®. Клітини висівали в 384-ямові білі непрозорі планшети для культури клітин з густиною 2000 клітин/ямку з серійно розведеними сполуками і інкубували при 37 °C у атмосфері 95 % повітря і 5 % CO₂ протягом 4 днів. Життєздатність клітин визначали з використанням набору для люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) відповідно до інструкції виготовлювача. Коротко, об'єм реагенту CellTiter-Glo®, що дорівнює об'єму клітинного культурального середовища, додавали в кожну ямку, і потім планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 10-20 хвилин. Люмінесцентний сигнал вимірювали з використанням мультимодального мікропланшетного рідера Tecan Infinite M1000 (Tecan, Morrisville, NC). Напівмаксимальну інгібуючу концентрацію (IC₅₀) розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Таблиця 4

Спол. №	MDA-MB-231 IC ₅₀ (нМ)	MOLM-13 IC ₅₀ (нМ)
1	49,5	12,2
2	75,6	16,3
3	94,8	18,2
4	3,5	0,7
5	50,0	6,9
6	1,0	<0,8
7	452,7	65,0
8	57,6	6,3
9	5,6	1,2
10	4,8	0,9
11	8,0	1,6
12	108,7	17,8
13	266,6	8,0
14	33,0	1,2
15	1,7	0,7
16	128,4	10,2
17	329,7	114,6
18	5,4	2,9
19	1416	378,7
20	3,2	0,9
21	543,1	84,6
22	63,8	12,4
23	83,4	16,7
24	74,9	12,1
25	25,1	3,5
59	24,4	0,64
60	11,2	1,2

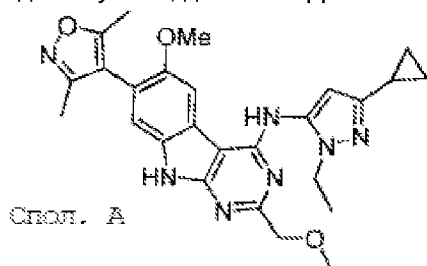
Таблиця 4

Спол. №	MDA-MB-231 IC ₅₀ (нМ)	MOLM-13 IC ₅₀ (нМ)
61	69,6	1,5
62	24,7	3,4
63	230,8	41,5
64	98,7	23,6
65	438,0	47,1
66	274,8	47,3
67	2,0	0,7
68	4,1	1,2
69	16,1	2,9
70	41,0	8,5
72	4,2	1,2

Приклад 17

Інгібування росту клітин деструкторами BET у репрезентативних клітинних лініях недрібноклітинного раку легені

- 5 Активність інгібування росту клітин репрезентативних деструкторів BET-бромодоменів у репрезентативних клітинних лініях недрібноклітинного раку легені визначали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo®. Див. таблицю 5. Клітини висівали в 384-ямкові білі непрозорі планшети для культури клітин з густиною 2000 клітин/ямку з серійно розведеними сполуками і інкубували при 37 °C у атмосфері 95 % повітря і 5 % CO₂ протягом 4
- 10 днів. Життєздатність клітин визначали з використанням набору для люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) відповідно до інструкції виготовлювача. Коротко, об'єм реагенту CellTiter-Glo®, що дорівнює об'єму клітинного культурального середовища, додавали в кожну ямку, і потім планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 10-20 хвилин. Люмінесцентний сигнал вимірювали з використанням
- 15 мультимодального мікропланшетного рідера Tecan Infinite M1000 (Tecan, Morrisville, NC). Напівмаксимальну інгібуючу концентрацію (IC₅₀) розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA). Спол. А являє собою інгібітор бромодомену BET, див. US Appl. № 62/121637, що має наступну структуру:



- 20 dBET1 являє собою деструктор BET. Див. Winter et al., Science 348:1376-1381 (2015).

Таблиця 5

Лінія ракових клітин	IC ₅₀ (мкМ)			
	dBET1	Спол. А	Спол. № 9	Спол. № 4
CALU-1	3,1	2,52	0,009	0,002
SKLU-1	>5	0,04	0,011	0,003
H1975	>5	0,04	0,016	0,003
H520	4,2	0,28	0,011	0,003
H2444	3,0	2,72	0,028	0,004
H1650	2,3	0,43	0,008	0,004
H1648	>5	0,14	0,022	0,005
H1869	>5	0,06	0,093	0,009
CALU6	>5	0,63	0,033	0,009
H2009	>5	0,17	0,034	0,016

Продовження таблиці 5

H322	>5	0,34	0,093	0,044
H1792	>5	0,13	0,151	0,048
H1299	>5	0,06	0,228	0,069
H2170	>5	0,02	0,195	0,099
A549	>5	0,02	0,157	0,119
H2030	>5	0,11	0,269	0,137
H2228	>5	2,40	0,610	0,174
H1437	>5	0,14	0,818	0,329
H460	>5	1,79	50,960	0,505
H647	>5	0,08	0,789	0,598
H23	>5	0,13	3,072	0,612

Приклад 18

5 Інгібування росту клітин деструкторами BET у репрезентативних клітинних лініях раку
молочної залози

Активність інгібування росту клітин репрезентативних деструкторів BET-бромодомених у репрезентативних клітинних лініях раку молочної залози визначали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo®. Див. таблицю 6. Лінії клітин SUM-52 і SUM-159 були створені в University of Michigan Comprehensive Cancer Center. Усі інші лінії клітин раку молочної залози були одержані з ATCC (Manassas, VA). Клітини висівали в 384-ямкові планшети для культури клітин з густиною 1000-2500 клітин/ямку з серійно розведеними сполуками і інкубували при 37 °C у атмосфері 95 % повітря і 5 % CO₂ протягом 4 днів. Життєздатність клітин визначали з використанням набору для люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) відповідно до інструкції виготовлювача. Коротко, об'єм реагенту CellTiter-Glo®, що дорівнює об'єму клітинного культурального середовища, додавали в кожен ямку, і потім планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 20-60 хвилин. Люмінесцентний сигнал вимірювали з використанням мультимодального мікропланшетного рідера Tecan Infinite M1000 (Tecan, Morrisville, NC). Напівмаксимальну інгібуючу концентрацію (IC₅₀) розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA). "Thd" являє собою талідомід.

Таблиця 6

Клітинна лінія	IC ₅₀ (мкМ)			
	dBET	Спол. А	Thd+Спол. А (1:1)	Спол. № 4
MDA-MB-157	1,17	0,86	0,46	0,002
MDA-MB-468	1,39	0,51	0,21	0,002
MDA-MB-453	>5	0,04	0,03	0,002
HCC1187	>5	0,96	1,45	0,003
HCC38	3,70	0,06	0,82	0,004
HCC1954	3,76	1,62	1,58	0,004
HL-100	>5	0,10	0,14	0,004
MDA-MB-231	1,83	0,22	0,19	0,004
SUM-52	>5	0,39	0,42	0,008
HCC1937	>5	>5	>2,5	0,008
HCC1428	>5	0,05	0,08	0,013
BT-20	>5	2,41	>2,5	0,025
HCC70	>5	0,58	0,64	0,035
SUM-159	>5	0,51	0,44	0,166
HCC1395	>5	1,05	1,14	0,277

Приклад 19

Деструктори BET індують руйнування білків BET і апоптоз у лейкозних клітинах MOLM-13

Клітини обробляли лікарськими засобами в зазначених концентраціях для зазначених часових точок. Див. фіг. 1 і фіг. 2. Зібрані клітини лізували в буфері для лізису [1 % CHAPS, 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA і інгібітор протеази COMPLETE (Roche)] протягом 30 хвилин на льоду. Концентрації білка визначали з використанням реагенту Bio-Rad Protein Assay Dye. Лізати цільних клітин пухлини (20 мкг) розділяли на 4-20 % гелях Novex (Invitrogen). Розділені білки переносили на PVDF-мембрану (BIO-RAD) і PVDF-мембрану потім промокали за допомогою 5 % блокатора Blotting-Grade (BIO-RAD) протягом 1 години при кімнатній температурі. Використовували первинні антитіла: BRD4 кролячі поліклональні антитіла [Bethyl Laboratories, Inc., cat # A301], BRD3 кролячі поліклональні антитіла [Bethyl Laboratories, Inc., cat # A302], PARP (46D11) кролячі mAb [Cell Signaling Technology, CST # 9532], Bcl-2 (50E3) кролячі mAb [Cell Signaling Technology, CST # 2870] і GAPDH кролячі поліклональні антитіла (Santa Cruz Biotechnology, cat # sc-25778 HRP). Використовуване вторинне антитіло являло собою козячі анти-кролячі антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Thermo Scientific, cat # 31460). Субстрати BIO-RAD Clarity Western ECL (BIO-RAD) і плівку HyBlot CL (Denville) використовували для проявлення і виявлення сигналів з використанням настільного процесора SRX-101A (Konica Minolta).

Приклад 20

Деструктори BET індують руйнування білків BET і апоптоз у клітинах MDA-MB-231 раку молочної залози

Клітини обробляли лікарськими засобами в зазначених концентраціях для зазначених часових точок. Зібрані клітини лізували в буфері для лізису [1 % CHAPS, 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA і інгібітор протеази COMPLETE (Roche)] протягом 30 хвилин на льоду. Концентрації білка визначали з використанням реагенту Bio-Rad Protein Assay Dye. Лізати цільних клітин пухлини (20 мкг) розділяли на 4-20 % гелях Novex (Invitrogen). Розділені білки переносили на PVDF-мембрану (BIO-RAD) і PVDF-мембрану потім промокали за допомогою 5 % блокатора Blotting-Grade (BIO-RAD) протягом 1 години при кімнатній температурі. Використовували первинні антитіла: BRD4 кролячі поліклональні антитіла [Bethyl Laboratories, Inc., cat # A301], BRD3 кролячі поліклональні антитіла [Bethyl Laboratories, Inc., cat # A302], PARP (46D11) кролячі mAb [Cell Signaling Technology, CST # 9532], Bcl-2 (50E3) кролячі mAb [Cell Signaling Technology, CST # 2870] і GAPDH кролячі поліклональні антитіла (Santa Cruz Biotechnology, cat # sc-25778 HRP). Використовуване вторинне антитіло являло собою козячі анти-кролячі антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Thermo Scientific, cat # 31460). Субстрати BIO-RAD Clarity Western ECL (BIO-RAD) і плівку HyBlot CL (Denville) використовували для проявлення і виявлення сигналів з використанням настільного процесора SRX-101A (Konica Minolta). Див. фіг. 3 і фіг. 4. Деструктори BET індують руйнування BRD3 і BRD4 у клітинах MDA-MB-231 раку молочної залози.

Приклад 21

Деструктори BET індують руйнування білків BET у пухлинній тканині MDA-MB-231 у мишей. Фармакодинамічні дослідження ксенотрансплантатних пухлин MDA-MB-231, оброблених деструкторами BET Спол. № 9, див. фіг. 5, і Спол. № 4, див. фіг. 6. Ксенотрансплантати MDA-MB-231 були оброблені лікарськими засобами протягом зазначених часових точок. Резектовані тканини ксенотрансплантатної пухлини подрібнювали в порошок у рідкому азоті і лізували в буфері для лізису [1 % CHAPS, 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA і інгібітор протеази COMPLETE (Roche)] протягом 2 циклів заморожування-розморожування (від -80 °C до кімнатної температури), потім ще 30 хвилин на льоду. Концентрації білка визначали з використанням реагенту для аналізу Bio-Rad Protein Assay Dye. Лізати цільних клітин пухлини (20 мкг) розділяли на 4-20 % гелях Novex (Invitrogen). Розділені білки переносили на PVDF-мембрану (BIO-RAD) і PVDF-мембрану потім промокали за допомогою 5 % блокатора Blotting-Grade (BIO-RAD) протягом 1 години при кімнатній температурі. Використовували первинні антитіла являли собою: BRD4 кроляче поліклональне антитіло [Bethyl Laboratories, Inc., cat # A301], PARP (46D11) Rabbit mAb [CST # 9532] і GAPDH кроляче поліклональне антитіло (Santa Cruz Biotechnology, cat # sc-25778 HRP). Використовуване вторинне антитіло являло собою козячі анти-кролячі антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Thermo Scientific, cat # 31460). Субстрати BIO-RAD Clarity Western ECL (BIO-RAD) і плівку HyBlot CL (Denville) використовували для проявлення і виявлення сигналів з використанням настільного процесора (Konica Minolta).

Приклад 22

Ефективність Спол. № 9 у ксенотрансплантатній моделі MDA-MB-231

Одержання сполуки

Спол. № 9 розчиняли в 3 мл 10 % PCP [10 % PEG400 (Sigma)+3 % Cremophor (Sigma)+87 % PBS (Gibco)]. Значення pH розчину лікарського засобу перевіряли перед використанням і

доводили 0,5н NaOH до pH 6,5 і 8,0 для внутрішньовенного введення.

Культура клітин

Пухлинні клітини молочної залози MDA-MB-231 людини (ATCC®) підтримували при 37 °C, 95 % повітря, 5 % вуглекислого газу в поліпшеному MEM (Richter's Mod.), доповненому 10 % фетальною бичачою сироваткою, 100 одиниць/мл пеніциліну і 100 одиниць/мл стрептоміцину (GIBCO™, Invitrogen Corp.), і пасивували два рази на тиждень.

Введення клітини ксенотрансплантатної пухлини

Пухлинні клітини для ксенотрансплантатів збирали за допомогою трипсину (0,05 %)-EDTA (0,53 мМ) (GIBCO™, Invitrogen Corp.), додавали середовище для вирощування і клітини поміщали на лід. Клітини промивали один раз 1X PBS (GIBCO™, Invitrogen Corp.) і ресуспендували в PBS. Після промивання в PBS, клітини ресуспендували в льодяній суміші 1:1 PBS і матригелю (Matrigel) (BD Biosciences, Invitrogen Corp.) для кінцевої концентрації білка Matrigel 5 мг/мл. Клітини при 5×10^6 клітин в 0,1 мл вводили підшкірно (п.ш.) у бічну область кожної миші з використанням голки 25 калібру. Усі пухлини інокулювали мишам SCID (штам: 236) C.B-17 SCID, Charles River.

Контроль росту ксенотрансплантатної пухлини і маси

Розмір пухлин, що ростуть у мишей, вимірювали у двох вимірах за допомогою каліперів. Об'єм пухлини (мм^3) = $(A \times B^2)/2$, де A і B являли собою довжину і ширину пухлини (у мм), відповідно. Під час лікування об'єм пухлини і масу тіла вимірювали три рази на тиждень. Після припинення лікування об'єм пухлини і масу тіла вимірювали не рідше одного разу на тиждень.

Оцінка токсичності і кінцевої точки

Пухлинам не давали перевищувати 10 % від загальної маси тіла тварини. Якщо у тварини було дві або декілька пухлин, загальна маса всіх пухлин не перевищувала 10 % від загальної маси тіла тварини. Наприкінці експериментального періоду або коли розмір пухлини наближався до 10 % від загальної маси тіла, тварину піддавали евтаназії. Тварини, які показали глибоку захворюваність або втрату маси більше 20 % маси тіла, були піддані евтаназії.

Визначення протипухлинної ефективності in vivo Спол. № 9

До початку лікування пухлинам давали вирости до 100-200 мм^3 в об'ємі, після чого кровоносна судина, що йде в пухлину, повинна бути добре встановлена. Мишей з пухлинами в межах допустимого діапазону розмірів рандомізували в групи лікування з 7 мишей. Спол. № 9 давали внутрішньовенно. Контрольна група одержала тільки носій. Див. фіг. 7.

Приклад 23

Інгібування росту клітин деструкторами BET у репрезентативних клітинних лініях раку товстої кишки

Активність інгібування росту клітин репрезентативних деструкторів BET-бромодому в репрезентативних клітинних лініях раку товстої кишки, див. таблицю 7, визначали, як описано в прикладі 17.

Таблиця 7

Клітинна лінія	IC ₅₀ (мкМ)			
	dBET1	Спол. А	Спол. № 9	Спол. № 4
Lovo	>5	0,044±0,017	0,046±0,049	0,013±0,014
SKCO-1	>5	1,08±0,24	0,023±0,01	0,008±0,004
SW48	2,78	0,0457	0,008	0,006
RKO	>5	0,272±0,235	0,241±0,027	0,046±0,001
SW620	>5	>2,5	1,037±1,045	0,038±0,005
SW480	>5	0,567±0,01	0,247±0,06	0,037±0,01
HT-29	>5	0,069±0,001	0,048±0,002	0,032±0,02
HCT116	>5	1,159±0,179	0,585±0,07	0,13±0,03
SW837	>5	0,084±0,02	0,23±0,067	0,076±0,03
SW948	>5	>2,5	1,00±1,07	0,197±0,16
SW403	>5	0,102±0,023	0,219±0,19	0,042±0,01
H508	>5	0,167±0,09	0,41±0,15	0,054±0,03
SW1463	2,73±0,3	>2,5	0,191±0,03	0,031±0,01
T84	>5	0,413±0,1	0,69±0,3	0,11±0,03
LS513	>5	0,915±0,67	0,185±0,06	0,070±0,02
LS123	>5	0,739±0,68	0,074±0,05	0,011±0,01

Продовження таблиці 7

LS411N	>5	0,11±0,09	0,56±0,38	0,1±0,06
LS1034	>5	0,455±0,43	0,368±0,17	0,097±0,02
SW1412	>5	0,04±0,02	0,034±0,02	0,009±0,004

Приклад 24

- Інгібування росту клітин деструкторами BET у репрезентативних лініях лейкозних клітин
- 5 Активність інгібування росту клітин репрезентативних деструкторів BET-бромодому в репрезентативних лініях лейкозних клітин, див. таблицю 8, визначали, як описано в прикладі 17.

Таблиця 8

Клітинна лінія	IC ₅₀ (мкМ)	
	dBET1	Спол. № 4
MV4;11	33	0,16
MOLM-13	106	1,0
HL-60	153	0,6
AML-3		0,4
MOLM16		0,3
Mono-Mac6		1,4
SKML		0,2
RS4;11		0,05
K61		11,8
AML-193		0,04
AML-5		0,5

Приклад 25

- 10 Протипухлинна активність in vivo

Для експериментів по ефективності in vivo цього прикладу, коли пухлини досягали 80-200 мм³, мишей SCID рандомізували в групи. Спол. А, Спол. № 4, Спол. № 6 або контрольний носій (10 % PEG400: 3 % Cremophor: 87 % PBS, або 2 % TPGS:98 % PEG200) давали при зазначеній дозі і тривалості. Розміри пухлини і масу тварин вимірювали 2-3 рази на тиждень. Об'єм пухлини (мм³)=(довжина×ширина²)/2. Інгібування росту пухлини розраховували як TGI (%)=(Vc-Vt)/(Vc-Vo)×100, де Vc, Vt являють собою медіану контрольних і оброблених груп наприкінці дослідження і Vo на початку. Усі дослідження in vivo проводили відповідно до протоколу по поводженню з тваринами, схваленого University Committee on Use and Care of Animals of the University of Michigan, відповідно до рекомендацій Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health.

20 Протипухлинну активність in vivo Спол. № 4 визначали в "Washington Human in Mouse (WHIM)" 24 (WHIM24), моделі ксенотрансплантата, одержаного від пацієнта (PDX), розвиненій у пацієнта з лікарсько-стійким раком молочної залози (ESRE^{380Q}, PR- і HER2-) (Li et al. Cell Rep. 4:1116-30 (2013)).

25 Спол. № 4 при 5 мг/кг, ВВ, 3 рази на тиждень протягом 3 тижнів ефективно інгібує ріст пухлини WHIM24, аналогічно протипухлинній активності Спол. А при 50 мг/кг, щодня, пероральне введення, 5 днів на тиждень протягом 3 тижнів. Спол. № 4 при 10 мг/кг, 3 рази на тиждень протягом 3 тижнів, індукувала часткову регресію пухлини під час лікування (фіг. 8). Як Спол. А, так і Спол. № 4 викликали значну втрату маси (дані не показані) або помітну токсичність у цій моделі. PD-аналіз показав, що однократна доза при ВВ Спол. № 4 (10 мг/кг) зменшувала рівні білків BET на >80 % уже через 1 год., і цей ефект тривав щонайменше 9 год. у пухлинах WHIM24 (дані не показані). Варте уваги те, що рівні білка MCL1 у пухлинах помітно знижувалися вже через 3 години після лікування Спол. № 4 (дані не показані). Але рівні білка BRD2, BRD4 і MCL1 почали повертатися через 12 годин, що вказує на те, що руйнування BET за допомогою Спол. № 4 є оборотним після того, як лікарський засіб виводиться з пухлинної тканини. Фармакокінетичний (ПК) аналіз показав, що, хоча однократна доза Спол. № 4 (10 мг/кг) мишам-пухлиноносіям досягала розумного впливу препарату в плазмі і пухлинах WHIM24 через 1 і 3 години, концентрації лікарського засобу швидко знижувалися як у плазмі, так і в пухлинах (дані не показані).

40 Протипухлинну активність in vivo Спол. № 4 визначали в ксенотрансплантатних моделях

пухлини клітинних ліній TNBC.

У ксенотрансплантатній моделі MDA-MB-453, Спол. № 4 при 5 мг/кг значно інгібувала ріст пухлини з TGI (%) 85 % наприкінці дослідження (фіг. 9). Спол. А при 50 мг/кг, щодня, 5 днів на тиждень протягом 2 тижнів, не інгібувала ріст пухлини. Ніяка значна втрата маси (дані не показані) або виражена токсичність не спостерігалася з Спол. А або Спол. № 4.

Спол. № 4 при 10 мг/кг, ВВ, 3 рази на тиждень протягом 2-3 тижнів, мала обмежену або не мала протипухлинної активності у моделях MDA-MB-231 (фіг. 10) і MDA-MB-468 (фіг. 11). Фармакокінетичний (РК) аналіз показав, що Спол. № 4 мала обмежену експозицію лікарського засобу в тканині ксенотрансплантатної пухлини в цих двох моделях (дані не показані), на відміну від гарної експозиції лікарського засобу в тканині ксенотрансплантатної пухлини WHIM24.

Спол. № 6 при 5 мг/кг, ВВ, 3 рази на тиждень протягом 3 тижнів проявляла протипухлинну активність в обох ксенотрансплантатних моделях MDA-MB-231 (фіг. 10) і MDA-MB-468 (фіг. 11). Протипухлинна активність Спол. № 6 була порівнянна з або сильніше, ніж у Спол. А при 50 мг/кг, щоденне пероральне введення, 5 днів на тиждень протягом 3 тижнів у цих моделях.

Приклад 26

Апоптоз, індукований деструктором BET

Спол. № 4 індукує більш сильний апоптоз, ніж Спол. А у декількох клітинних лініях TNBC (фіг. 12). MCL1 є відомим регулятором апоптозу. У зв'язку з цим, Спол. № 4 індукує швидку і залежну від часу даун-регуляцію білка MCL1 у клітинах MDA-MB-468 (фіг.13) і інших клітинних лініях TNBC (дані не показані). Даун-регуляцію мРНК MCL1 при Спол. № 4 спостерігали на рівні всього 10 нМ, аналогічно спостережуваному для MYC (дані не показані). Навпаки, білок MCL1 не піддається даун-регуляції при Спол. А у клітинах MDA-MB-468 (фіг. 13) або будь-якій з інших тестованих клітинних ліній TNBC, але замість цього був активований в MDA-MB-157, MDA-MB-231 і MDA-MB-468 (дані не показані). Експресія антиапоптотичних BCL-2 і BCL-X_L у цих клітинних лініях не була суттєво змінена або Спол. А, або Спол. № 4 (фіг. 13).

Ці дані показують, що даун-регуляція MCL1 Спол. № 4 може відігравати роль в індукції апоптозу в клітинах TNBC.

Приклад 27

Деструктори BET у комбінації з інгібіторами BCL

MCL1 і BCL-X_L є важливими, але незалежними детермінантами виживаності клітин в TNBC (Goodwin et al., Cell Death Differ. 22:2098-106 (2015); Xiao et al., Mol. Cancer Ther. 14:1837-47 (2015); Petrocca et al., Cancer Cell, 24:182-96 (2013)). Панель клітинних ліній TNBC обробляли Спол. № 4 у комбінації з інгібіторами BCL-2 і/або BCL-X_L, і надлишкове інгібування росту розраховували по моделі незалежності Блісса для кожної пари комбінації (Berenbaum, Adv. Cancer Res., 35:269-335 (1981)). ABT-263 (Tse et al., Cancer Res. 68:3421-8 (2008)) і BM-1197 (Bai et al., PLoS One 2014;9(6):e99404 doi 10.1371/journal.pone.0099404) були вибрані як подвійні інгібітори BCL-2/BCL-X_L, A-1153463 - як селективний інгібітор BCL-X_L (Tao et al., ASC Med. Chem. Lett. 5:1088-93 (2014)), і ABT-199 - як селективний інгібітор BCL-2 (Souers et al., Nat. Med. 19:202-8 (2013)).

Взаємодія від помірної до сильної між Спол. № 4 і BCL-X_L-націленим BM-1197, ABT-263 і A-1153463 спостерігали в 6 з 7 тестованих клітинних ліній TNBC (дані не показані). Імуноблотинг і/або забарвлення анексином-PI підтвердили, що BM-1197 (250 нМ), ABT-263 (250 нМ) і A-1153463 (250 нМ) підсилюють Спол. № 4-індукований апоптоз (50 нМ) в MDA-MB-468 (фіг. 14) і інших клітинних лініях TNBC (дані не показані). Синергічна індукція апоптозу Спол. № 4 у комбінації з ABT-199 спостерігалася тільки в MDA-MB-468 (фіг. 14), що вказує на те, що BCL-X_L, але не BCL-2, є фактором стійкості для Спол. № 4-індукованого апоптозу в цих клітинних лініях. Не спостерігалася явного синергізму для Спол. А з або BM-1197 (фіг. 15 і 16), або ABT-263 (дані не показані). Синергічна індукція апоптозу за допомогою комбінації Спол. № 4 і BM-1197 також була виявлена в додаткових клітинних лініях TNBC, що реагують на Спол. № 4-індукований апоптоз (BT-20 і MDA-MB-157) (дані не показані), що також підтверджує, що інгібітори BCL-X_L підсилюють Спол. № 4-індукований апоптоз в TNBC.

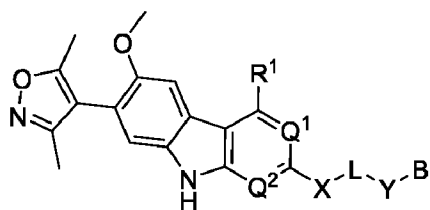
Ці дані свідчать про те, що механізми дії, спостережувані для Спол. № 4 і Спол. А у клітинах TNBC, не залежать від їх хімічних класів.

Слід розуміти, що вищенаведені варіанти здійснення і приклади не призначені для обмеження в будь-якому відношенні обсягу винаходу і формула винаходу, представлена в даному документі, призначена для охоплення всіх варіантів здійснення і прикладів, незалежно від того, чи у явному вигляді вони представлені в даному документі.

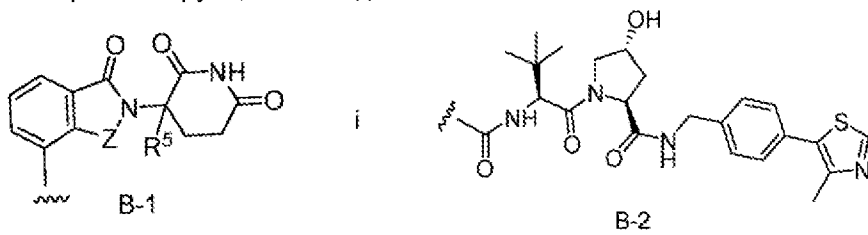
Усі патенти і публікації, наведені в даному описі, повністю включені як посилання в повному обсязі.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули І



5 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:
В вибраний з групи, яка складається з:



R^1 вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного арилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу, і $-N(H)R^3$;

Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$; або
 Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$; або
 Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$;

R^3 вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного арилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з алкілу і циклоалкілу, і необов'язково заміщеного гетероарилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу;

X вибраний з групи, яка складається з $-C(=O)N(R^{2a})-$, $-CH_2N(R^{2b})-$, $-CH_2O-$, $-N(R^{2c})-$, $-O-$ і $-CH_2-$; де атом азоту з $-C(=O)N(R^{2a})-$ і $-CH_2N(R^{2b})-$ приєднаний до L , і атом кисню з $-CH_2O-$ приєднаний до L ;

L вибраний з групи, яка складається з алкіленілу, гетероалкіленілу і $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$;

W вибраний з групи, яка складається з феніленілу, необов'язково заміщеного 5-членного гетероарилу, де замісники являють собою алкіл, і 6-членного гетероарилу;

m має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2d})-$, $-C(=O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$; або

Y є відсутнім;

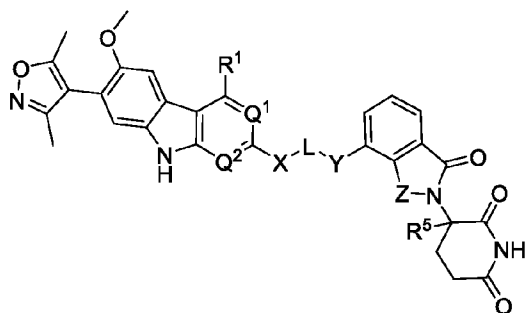
де атом азоту карбоксаміду в $-N(R^{2f})C(=O)CH_2O-$ і $-N(R^{2g})C(=O)CH_2N(R^{2h})-$, і атом вуглецю в $-C(=O)N(R^{2e})-$ приєднаний до L ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} і R^{2h} , кожний незалежно, вибрані з групи, яка складається з водню і C_{1-4} алкілу;

Z вибраний з групи, яка складається з $-CH_2$ і $-C(=O)-$; і

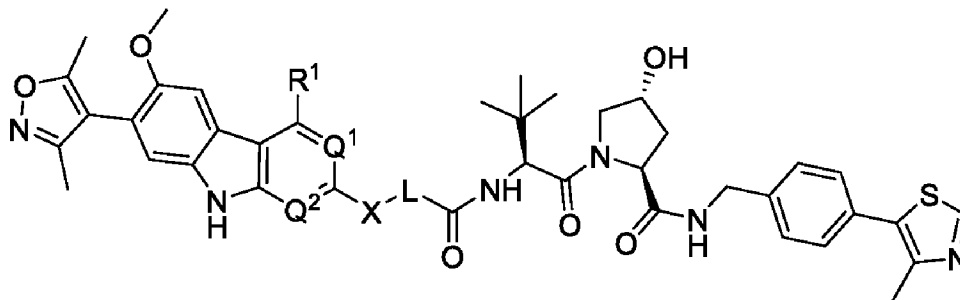
R^5 вибраний з групи, яка складається з водню і фтору, за умови, що Y є відсутнім, коли W являє собою $B-2$.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу II:



II.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу III:



III.

5

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q^1 являє собою $=CH-$ і Q^2 являє собою $-N=$.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-CH=$.

10 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q^1 являє собою $=N-$ і Q^2 являє собою $-N=$.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де X вибраний з групи, яка складається з $-C(=O)N(H)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(H)-$.

15 8. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 4-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)CH_2O-$ і $-N(H)C(=O)CH_2N(R^{2h})-$.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 4-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Y є відсутнім.

20 10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L являє собою C_{1-12} алкіленіл.

11. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L вибраний з групи, яка складається з $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ і $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$.

25 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L являє собою 3-20-членний гетероалкіленіл.

13. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:

L вибраний з групи, яка складається з $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ і $-(CH_2)_iO-(CH_2)_sO-(CH_2)_t-$;

о має значення 2 або 3;

р має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

30 q має значення 2 або 3;

г має значення 2, 3 або 4;

s має значення 3, 4 або 5; і

t має значення 2 або 3.

35 14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L вибраний з групи, яка складається з:

$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$,

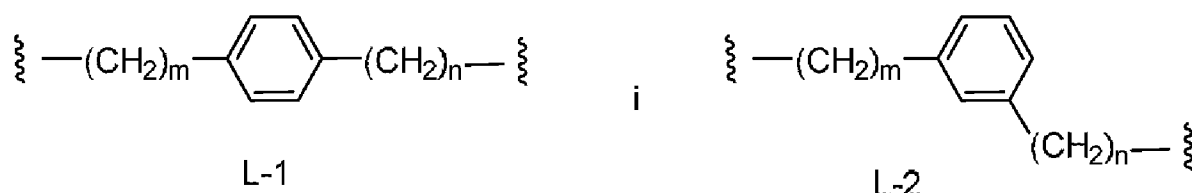
$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$,

40 $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$,

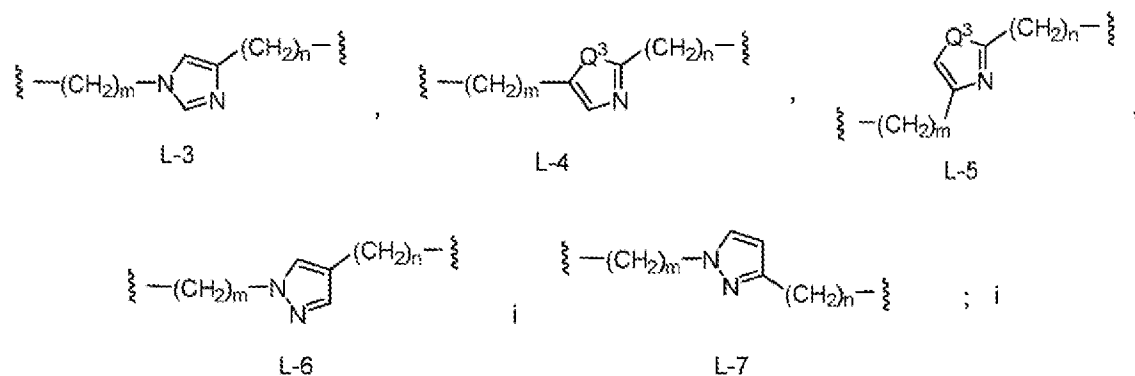
-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂- і
 -CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-.

- 5 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L являє собою -(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-.
 16. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де W являє собою феноленіл.
 17. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де W являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероариленіл, де замісники являють собою алкіл.
 10 18. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де W являє собою 6-членний гетероариленіл.
 19. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L вибраний з групи, яка складається з:



15

20. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:
 L вибраний з групи, яка складається з:



20

і де

Q³ вибраний з групи, яка складається з -O-, -S- і -N(R⁶)-; і

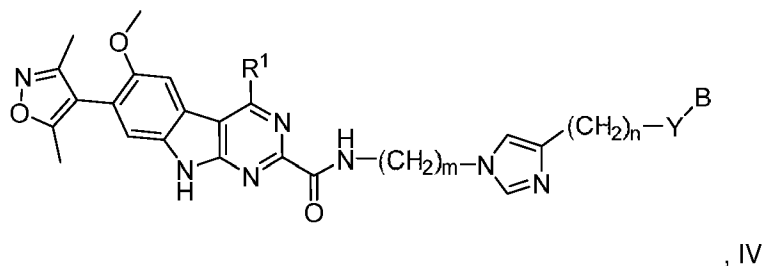
R⁶ вибраний з групи, яка складається з водню і C₁₋₄алкілу.

21. Сполука за п. 18 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де L вибраний з групи, яка складається з:



25

22. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, яка має формулу IV:



де:

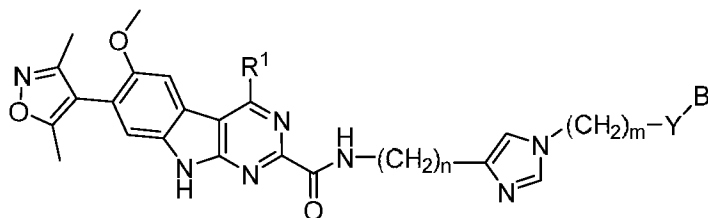
В являє собою В-1;

У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

т має значення 1, 2 або 3; і

п має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

- 5 23. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу V:



, V

де:

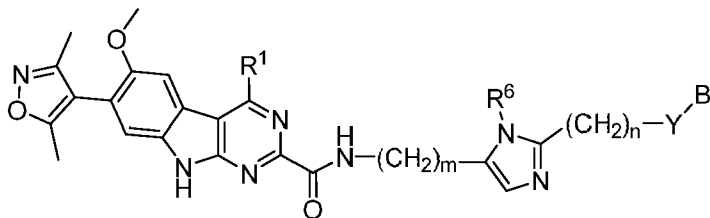
В являє собою В-1;

- 10 У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

т має значення 0, 1, або 2; і

п має значення 0, 1, 2 або 3.

24. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, яка має формулу VI:



, VI

де:

В являє собою В-1;

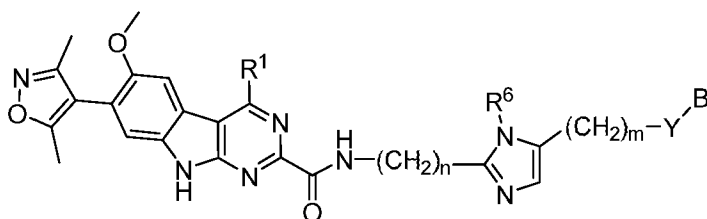
У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

R⁶ вибраний з групи, яка складається з водню і метилу;

т має значення 0, 1, 2 або 3; і

- 20 п має значення 1, 2 або 3.

25. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу VII:



, VII

де:

В являє собою В-1;

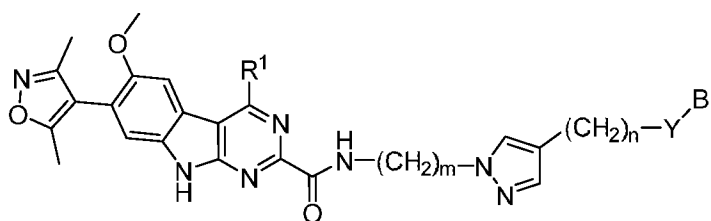
У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

R⁶ вибраний з групи, яка складається з водню і метилу;

т має значення 0, 1, 2 або 3; і

п має значення 1, 2 або 3.

- 30 26. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу VIII:



, VIII

де:

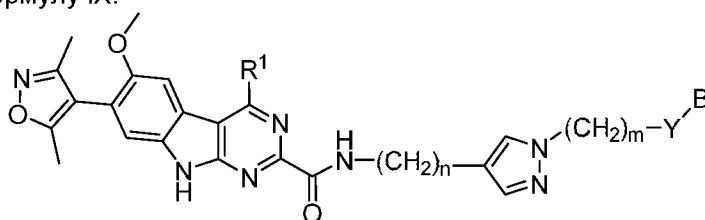
В являє собою В-1;

Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

5 m має значення 1, 2 або 3; i

n має значення 0, 1, 2, 3 або 4.

27. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу IX:



, IX

10 де:

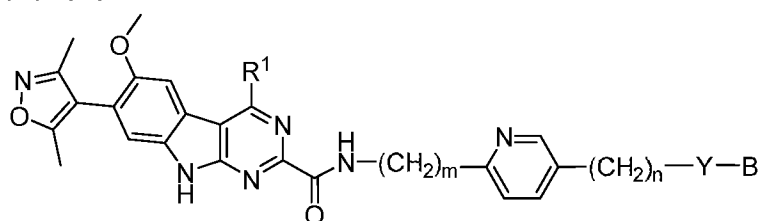
В являє собою В-1;

Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

m має значення 0, 1, або 2; i

n має значення 0, 1, 2 або 3.

15 28. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу X:



, X

де:

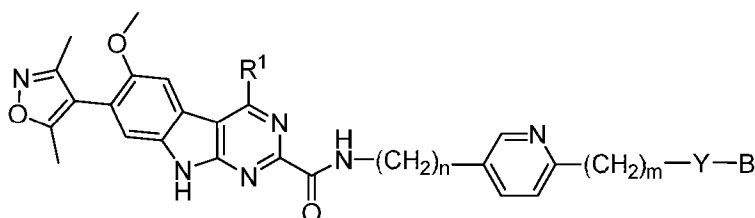
В являє собою В-1;

20 Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

m має значення 0, 1, або 2; i

n має значення 0, 1, 2 або 3.

29. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу XI:



, XI

25

де:

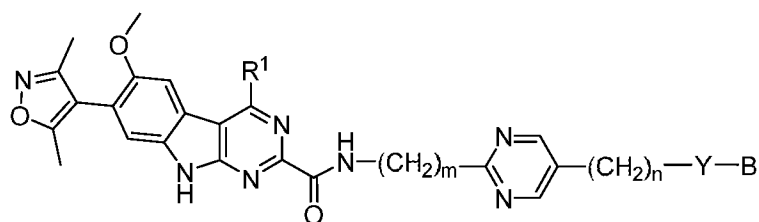
В являє собою В-1;

Y вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

m має значення 0, 1, або 2; i

30 n має значення 0, 1, 2 або 3.

30. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу XII:



, XII

де:

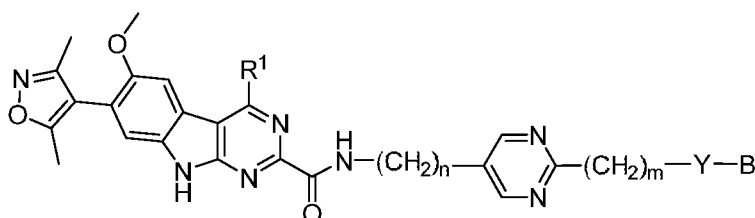
5 В являє собою В-1;

У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$;

t має значення 0, 1, або 2; і

n має значення 0, 1, 2 або 3.

31. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де сполука має формулу XIII:



, XIII

де:

В являє собою В-1:

У вибраний з групи, яка складається з $-C\equiv C-$, $-CH_2-$ і $-N(H)-$:

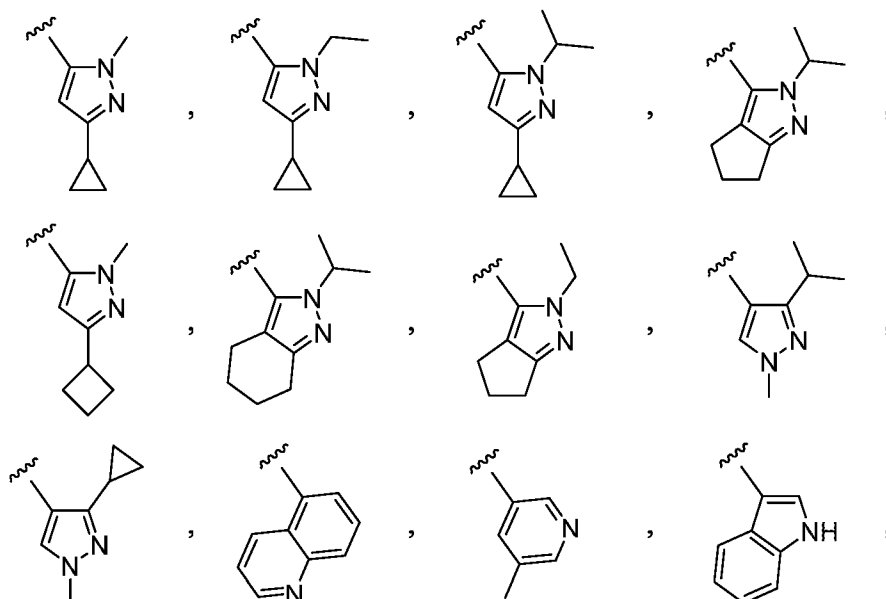
m має значення 0, 1 або 2: і

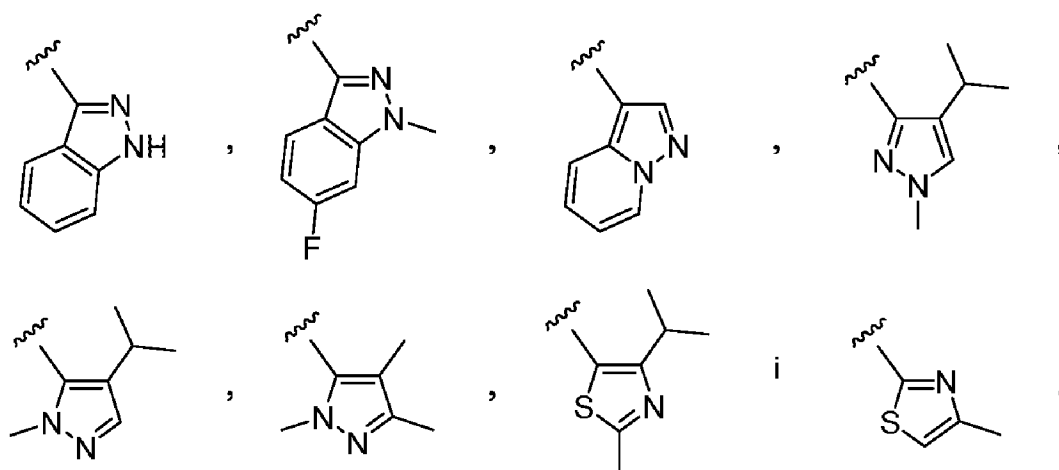
n має значення 0, 1, 2 або 3.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^1 являє собою $-N(H)R^3$.

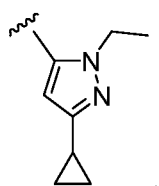
33. Сполука за п. 32 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 являє собою необов'язково заміщений гетероарил, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу.

34. Сполука за п. 33 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 вибраний з групи, яка складається з:





35. Сполука за п. 34 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 являє собою:

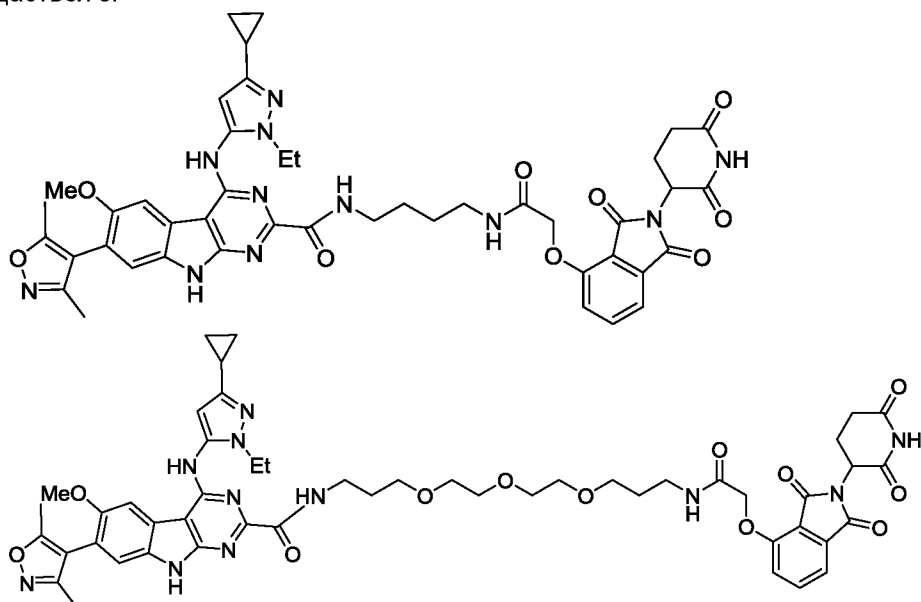


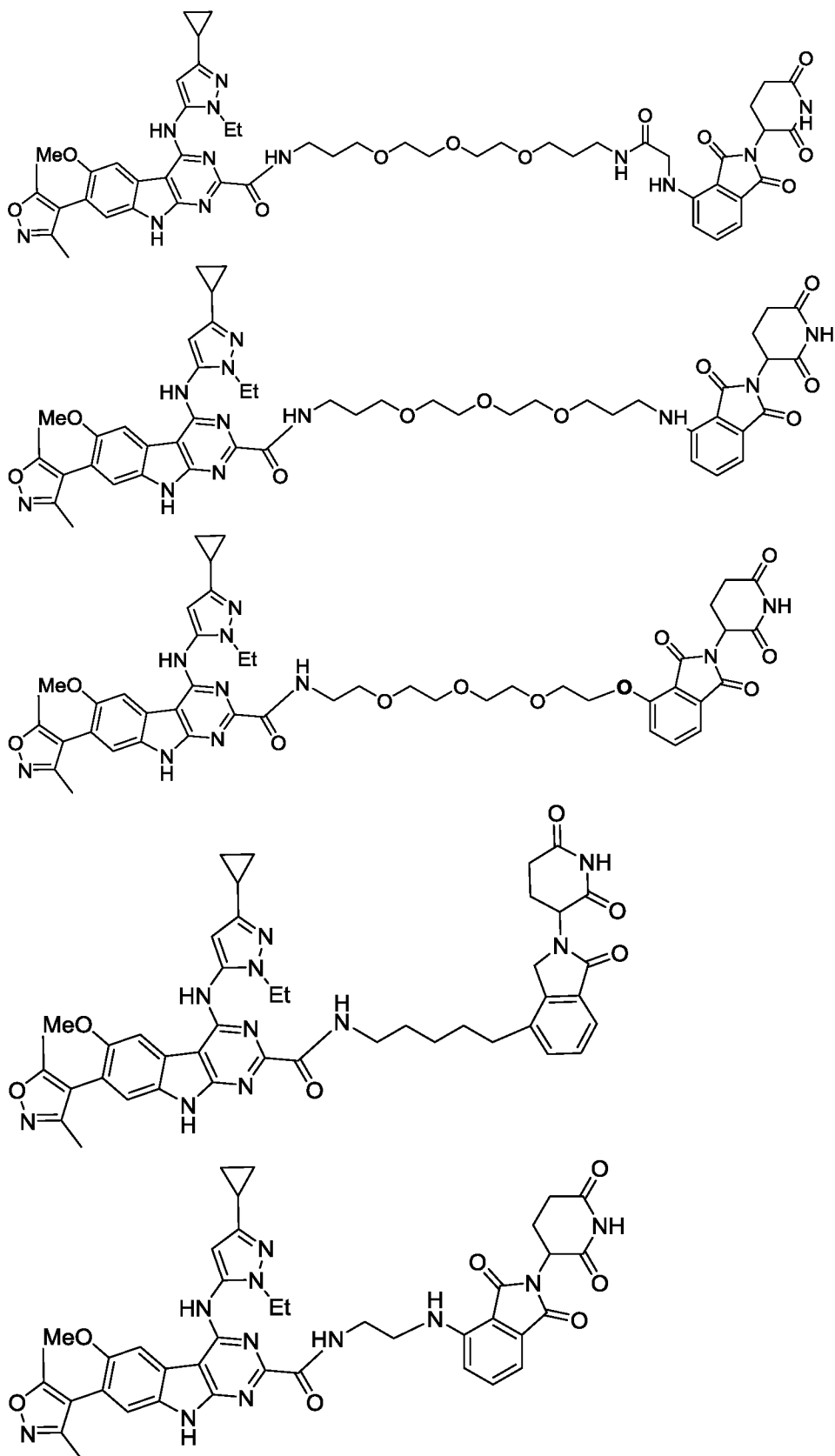
36. Сполука за будь-яким з пп. 1-35 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Z являє собою $-\text{CH}_2-$.

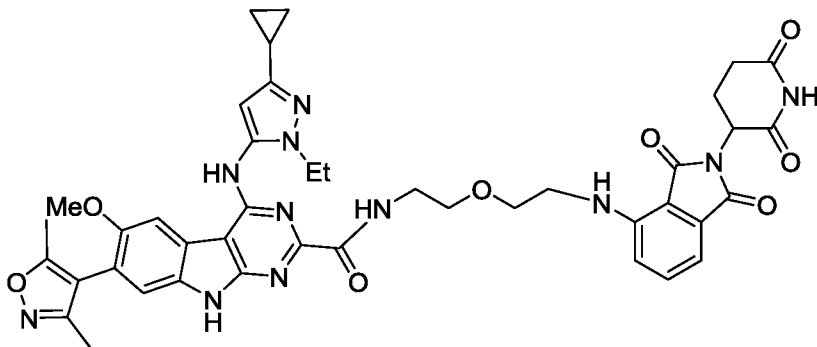
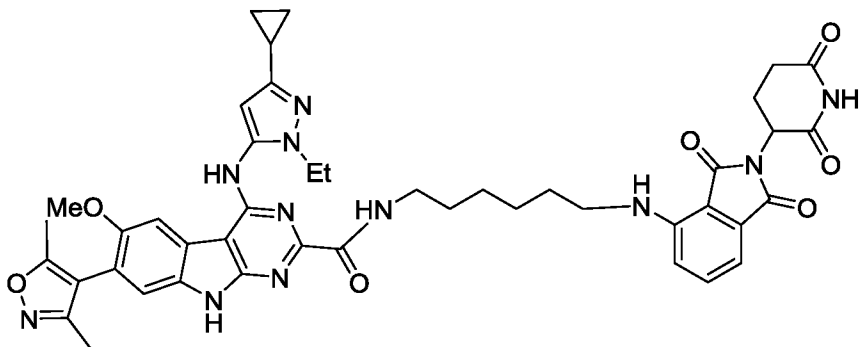
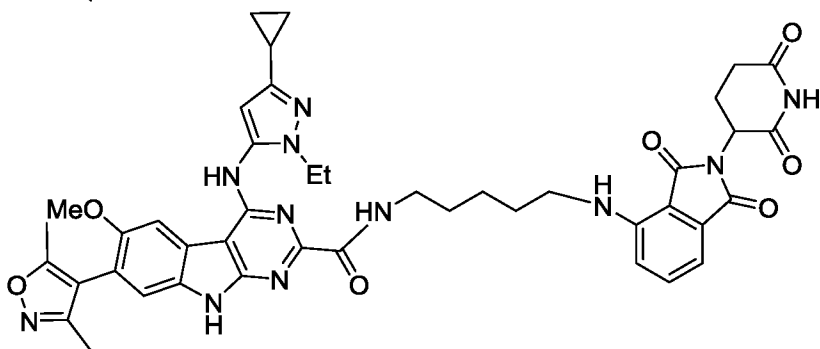
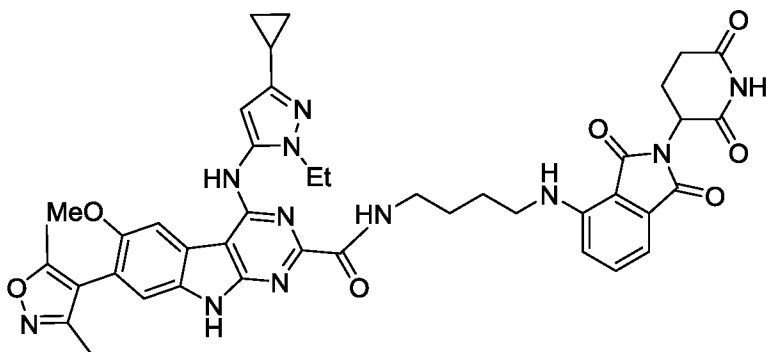
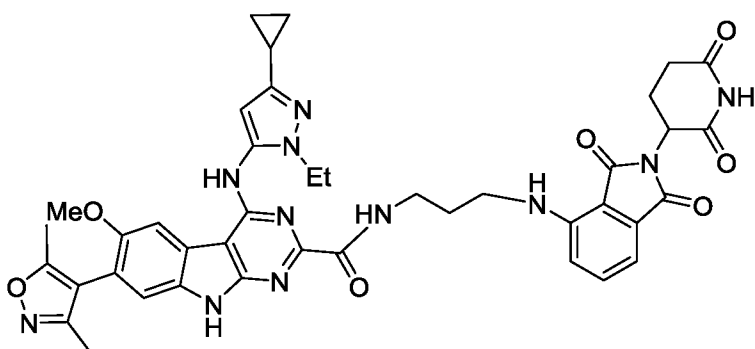
37. Сполука за будь-яким з пп. 1-35 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Z являє собою $-\text{C}(=\text{O})-$.

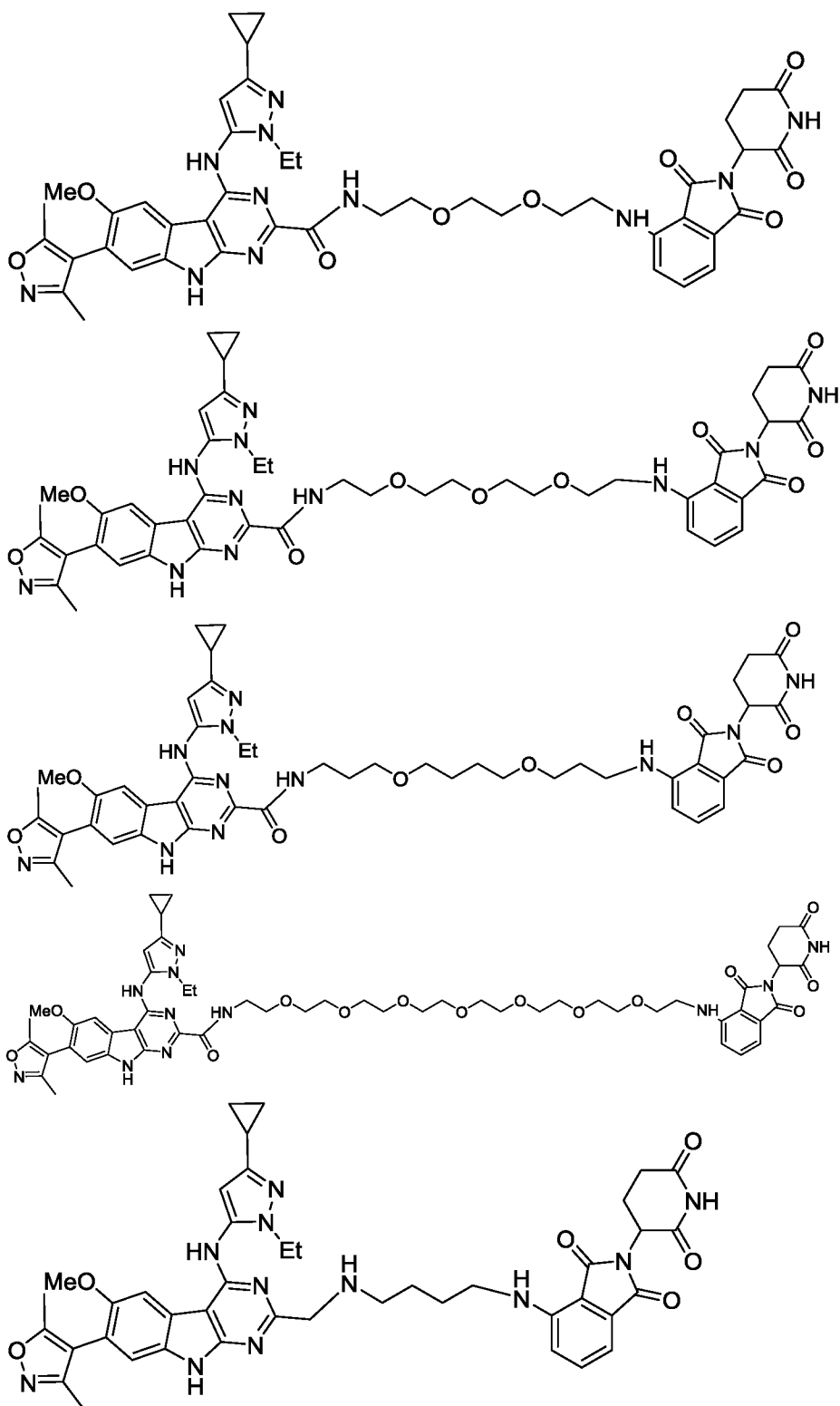
38. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^5 являє собою водень.

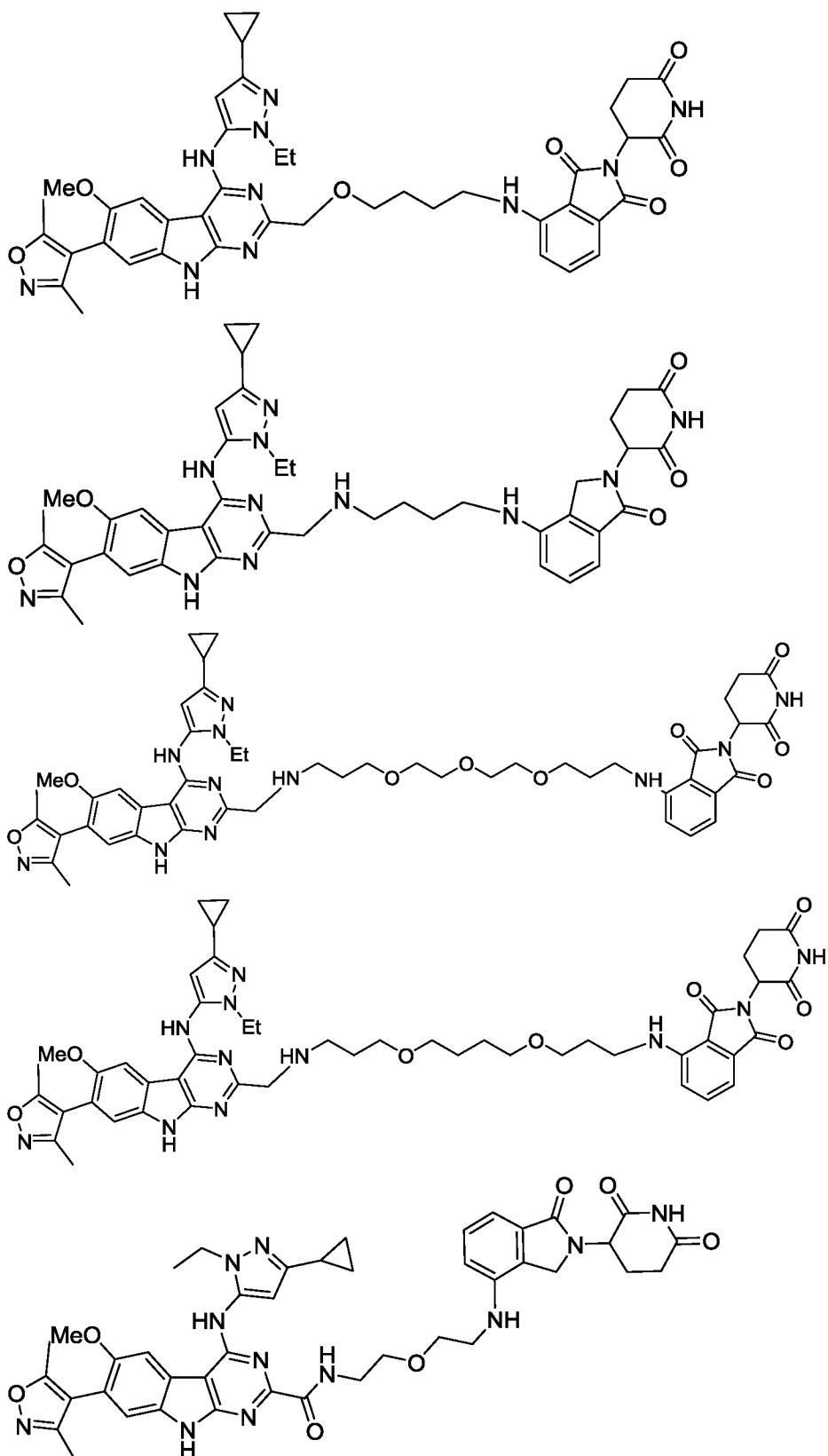
39. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, вибрана з групи, яка складається з:

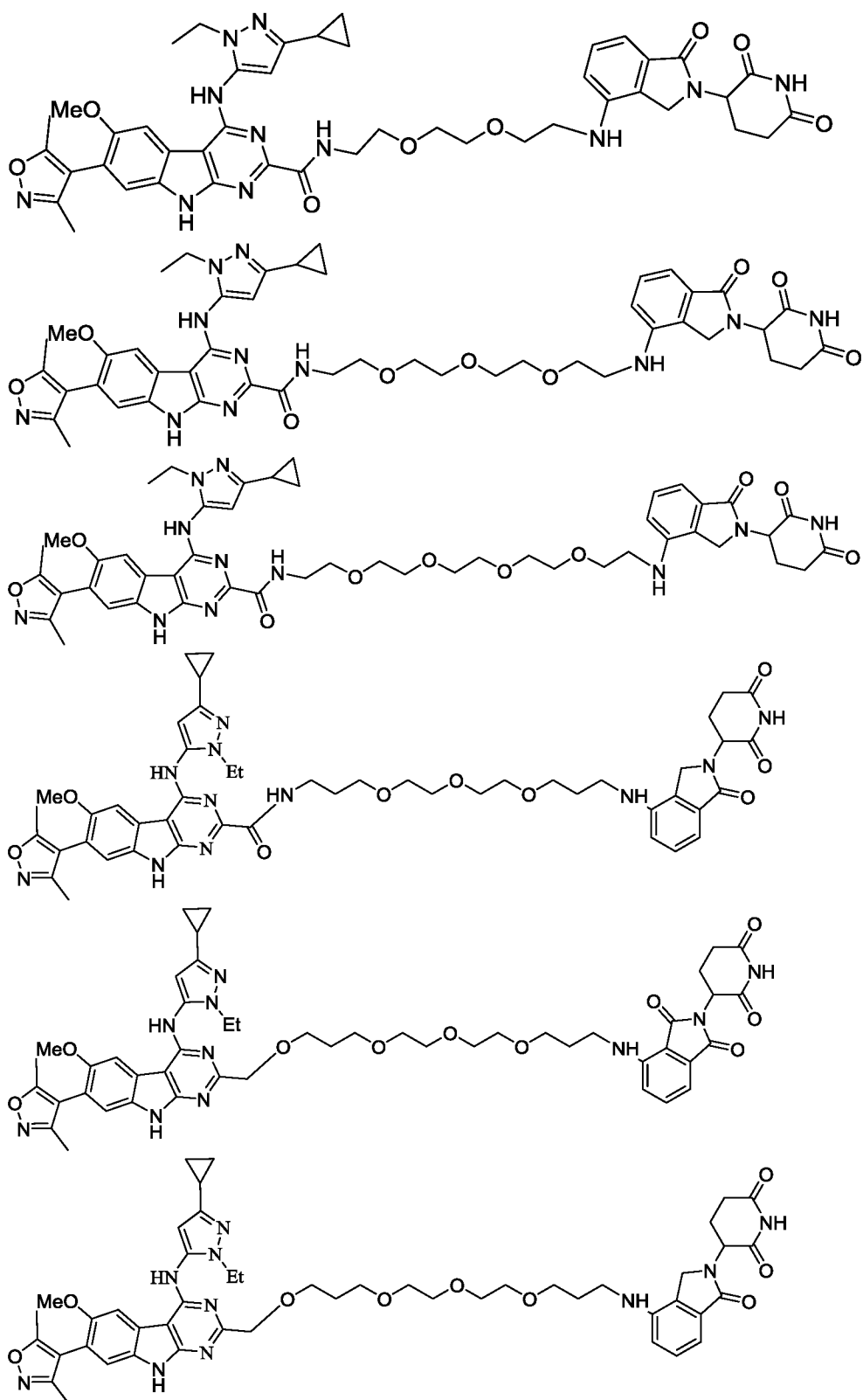


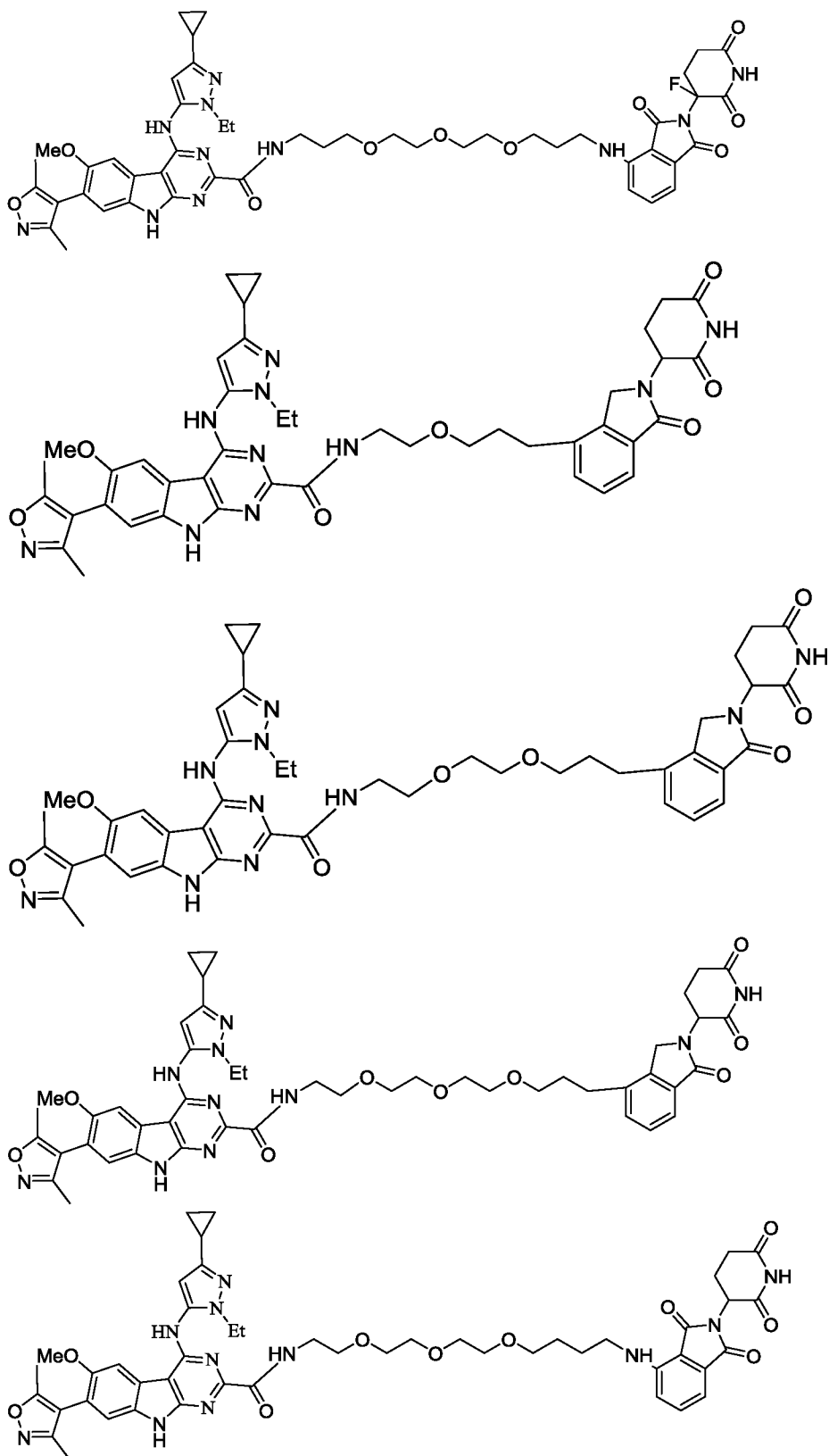


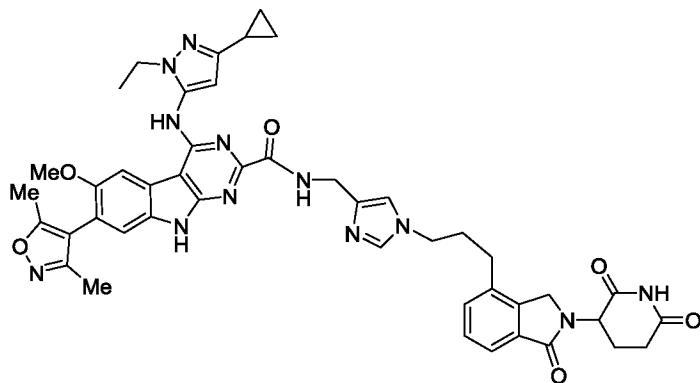
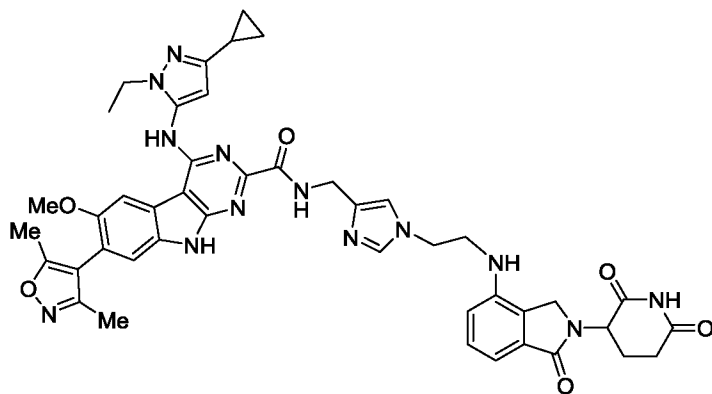
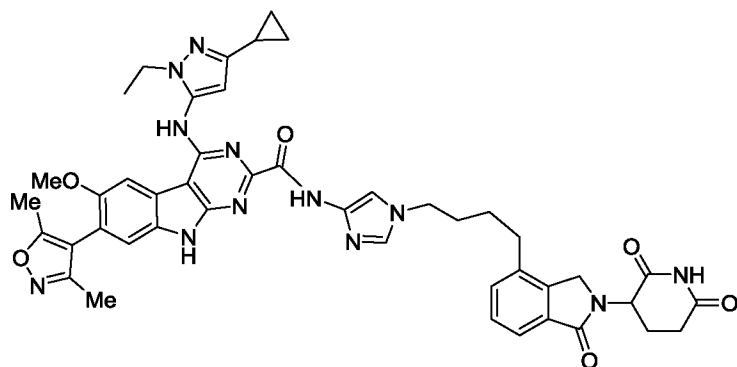
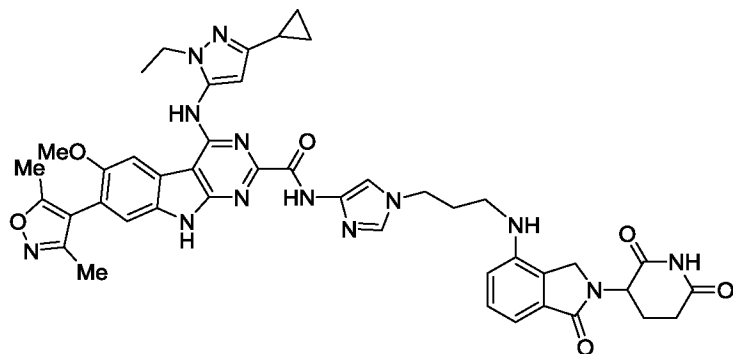
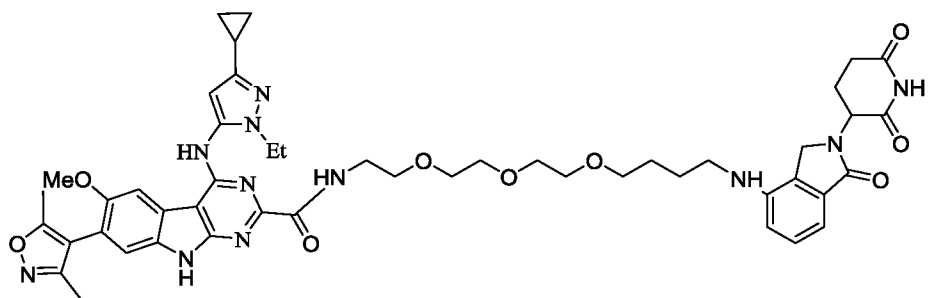


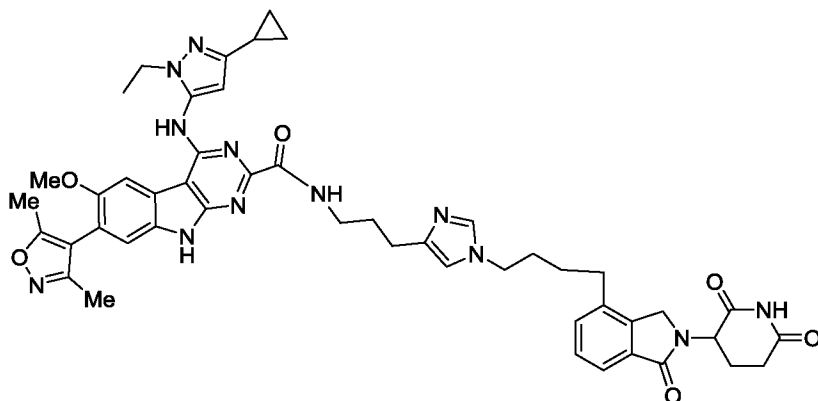
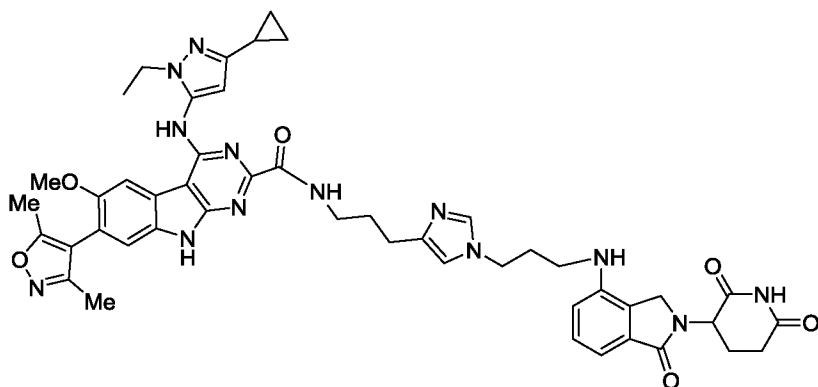
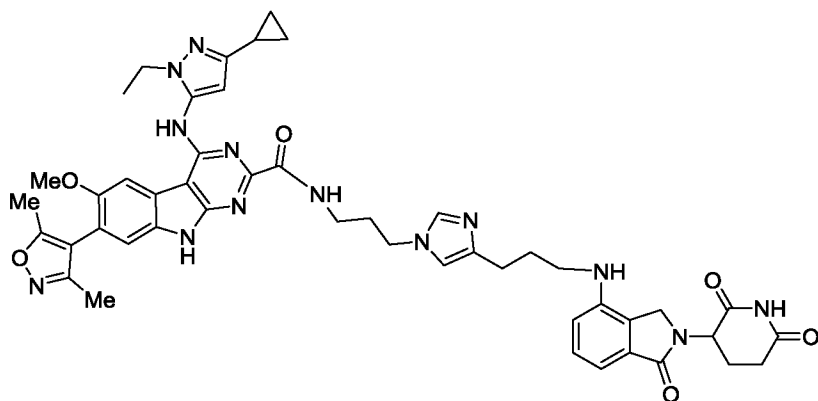
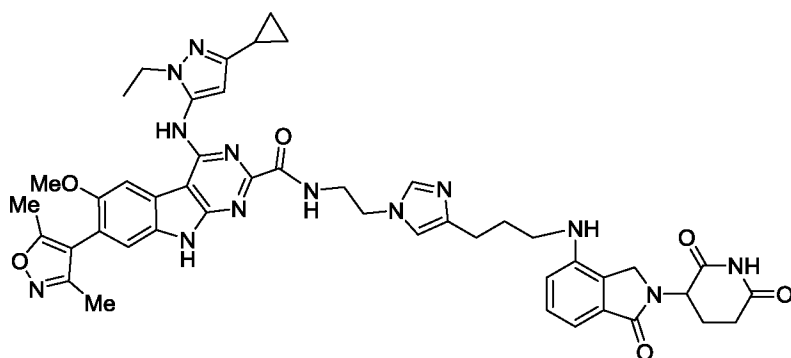


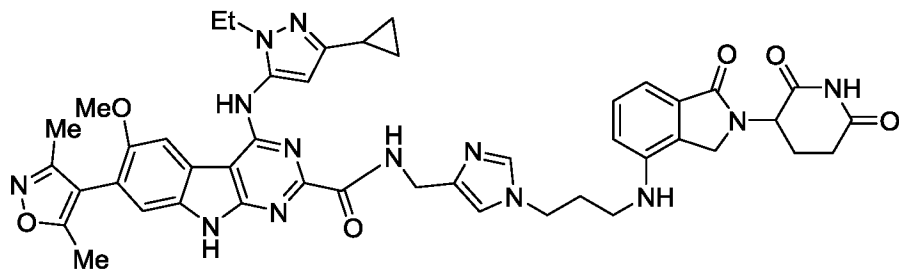
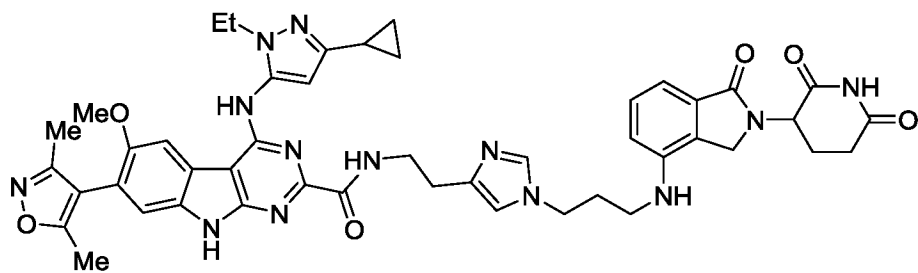
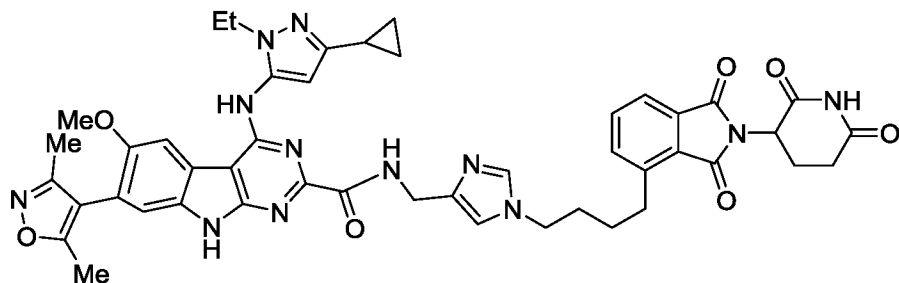
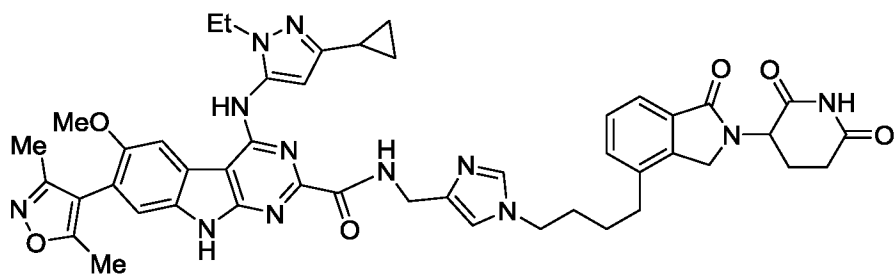
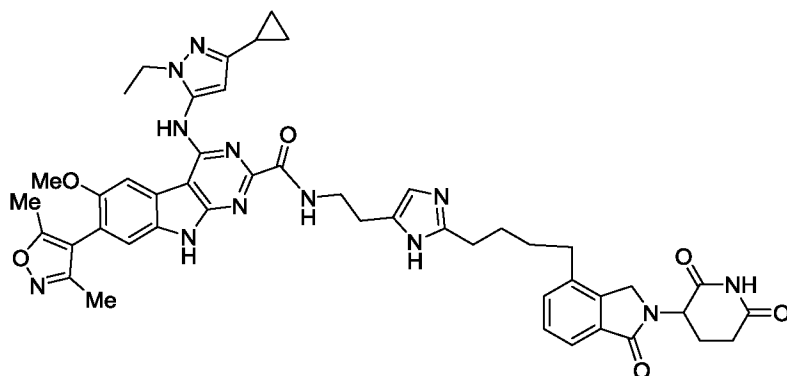
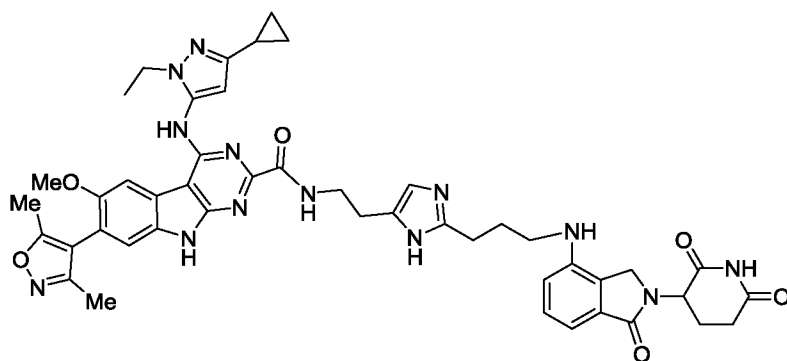


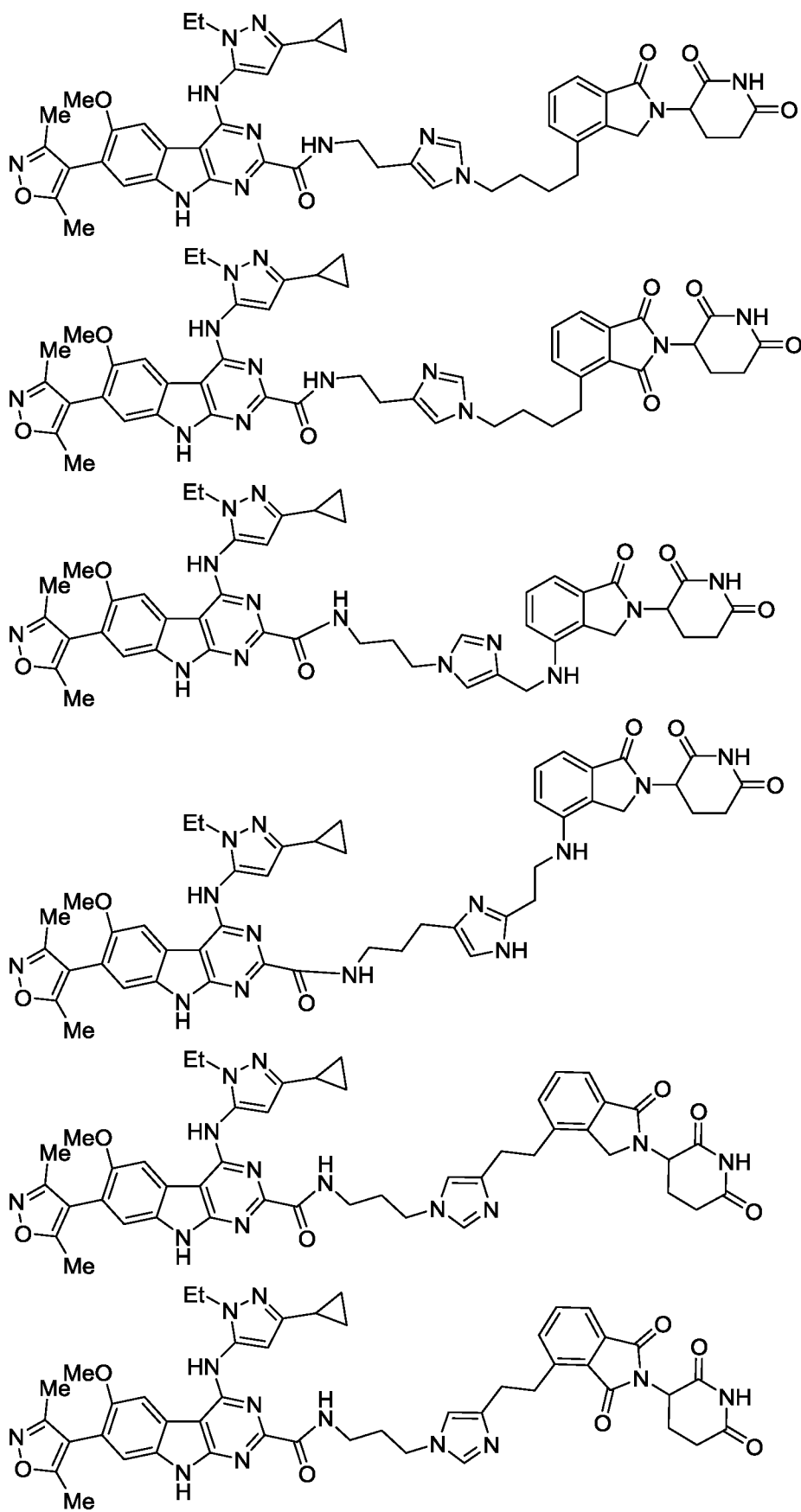


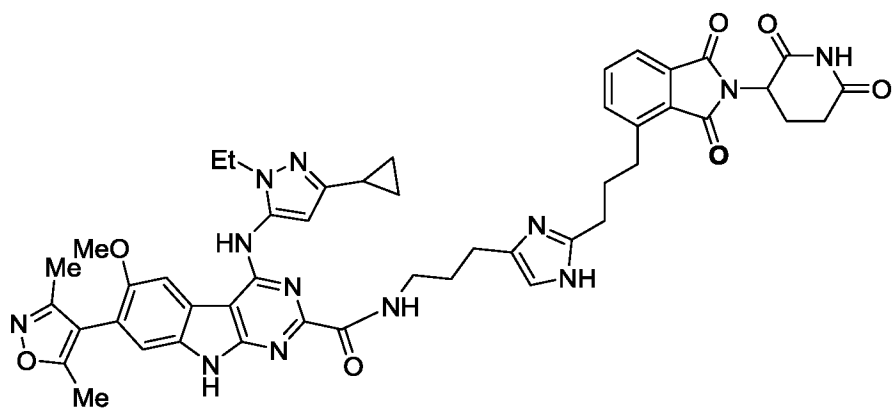
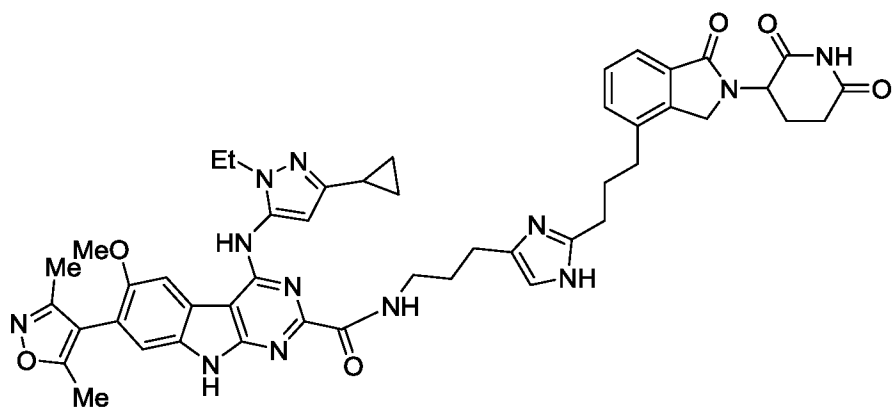
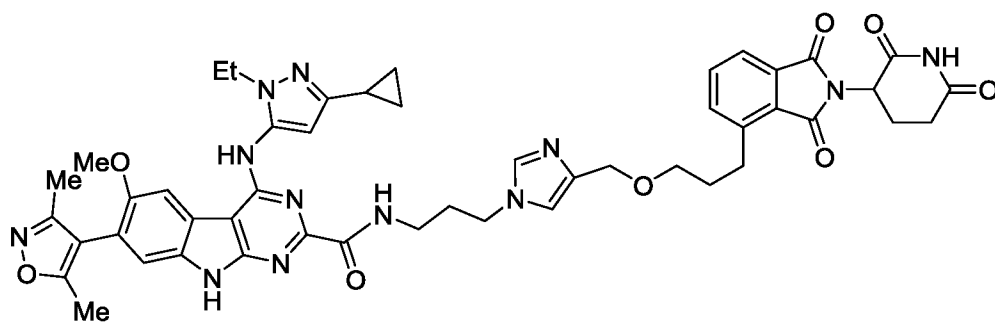
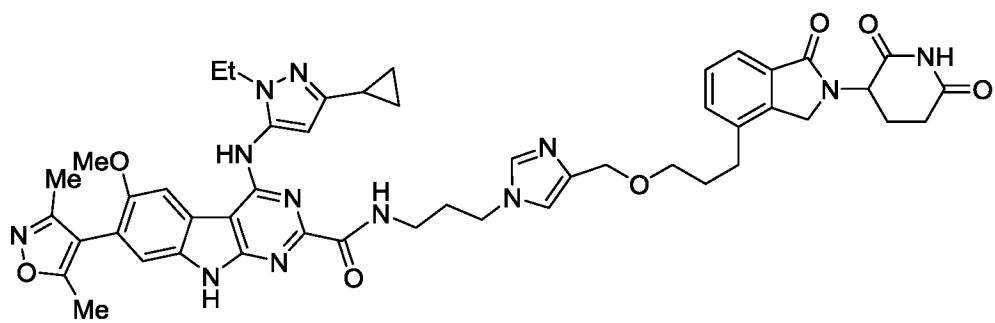


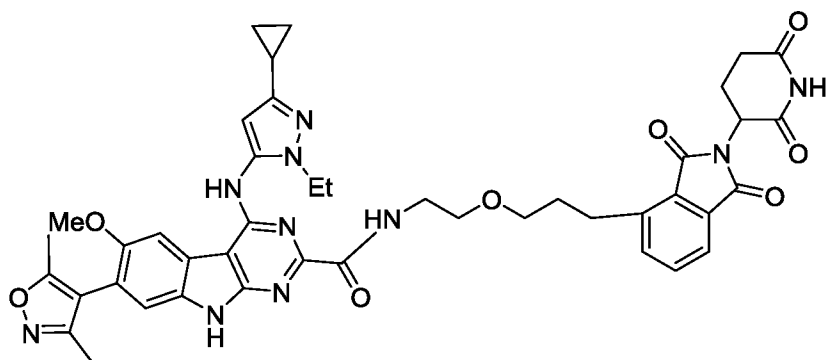
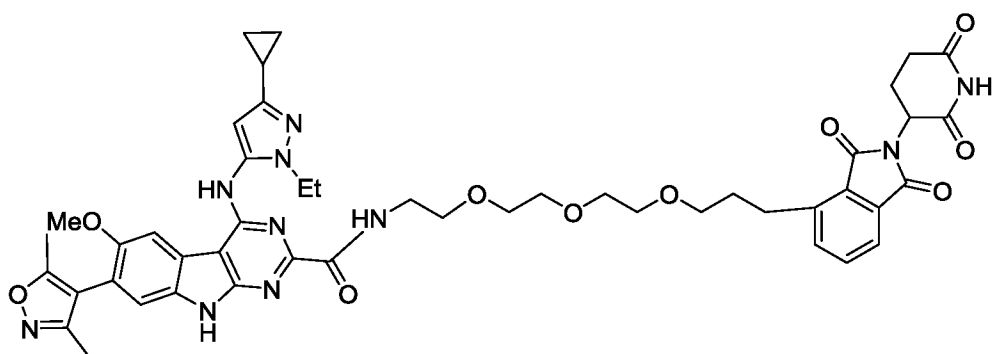
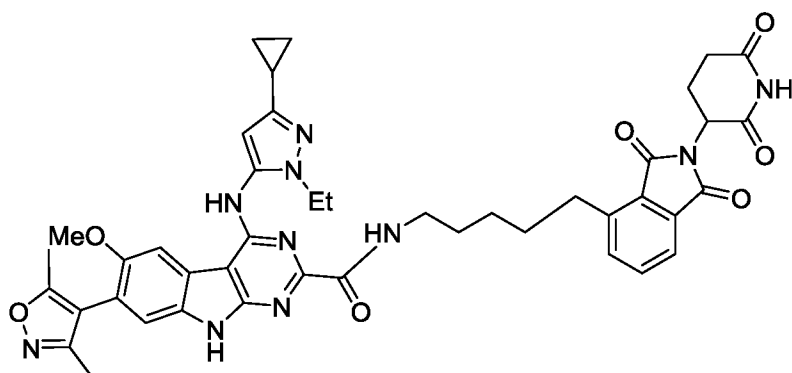
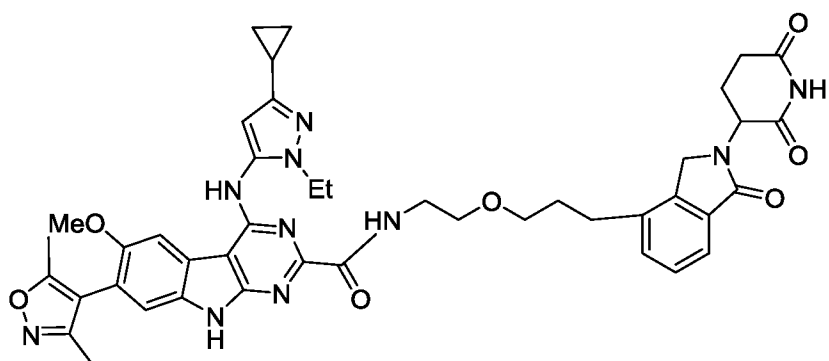


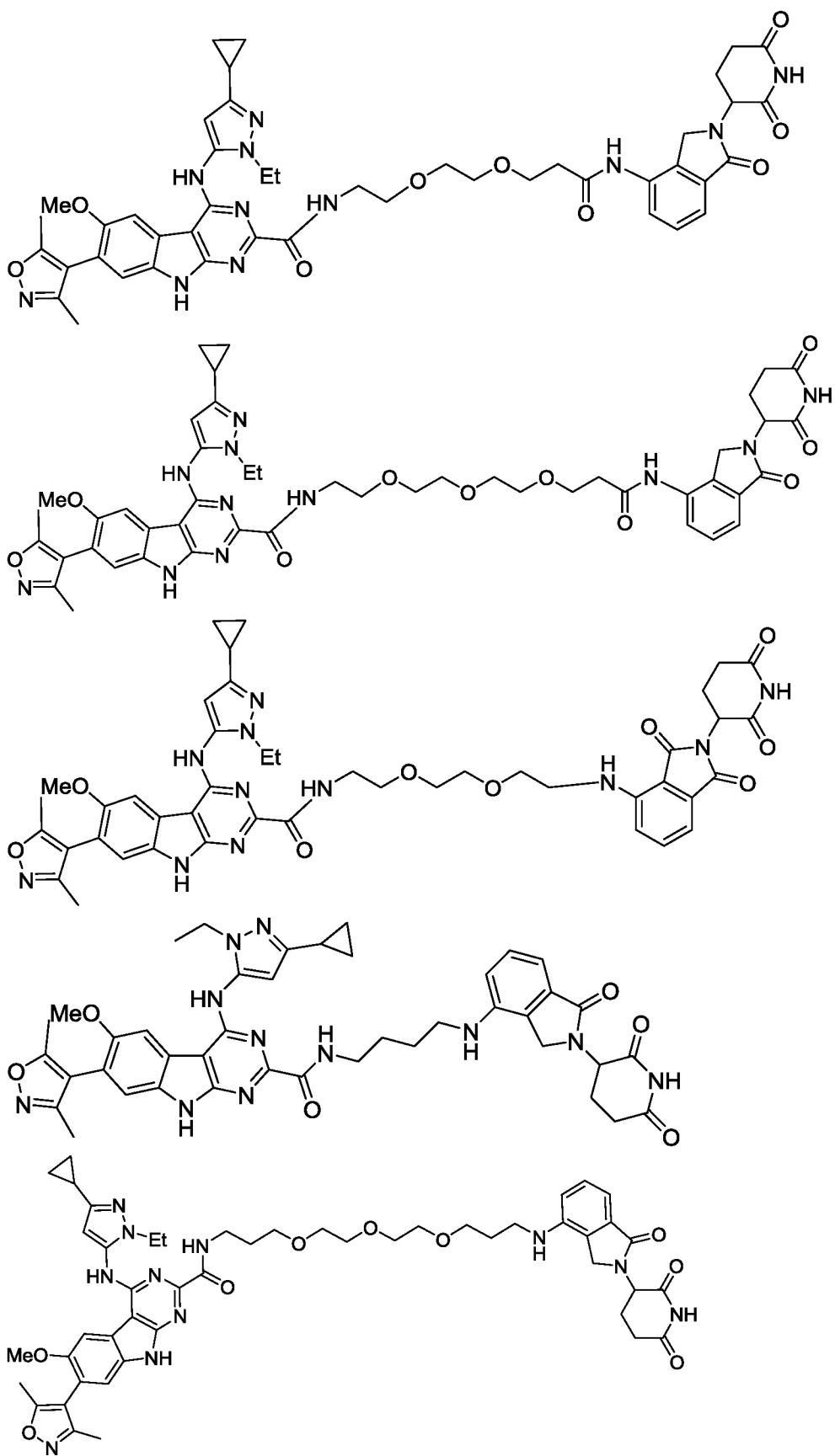


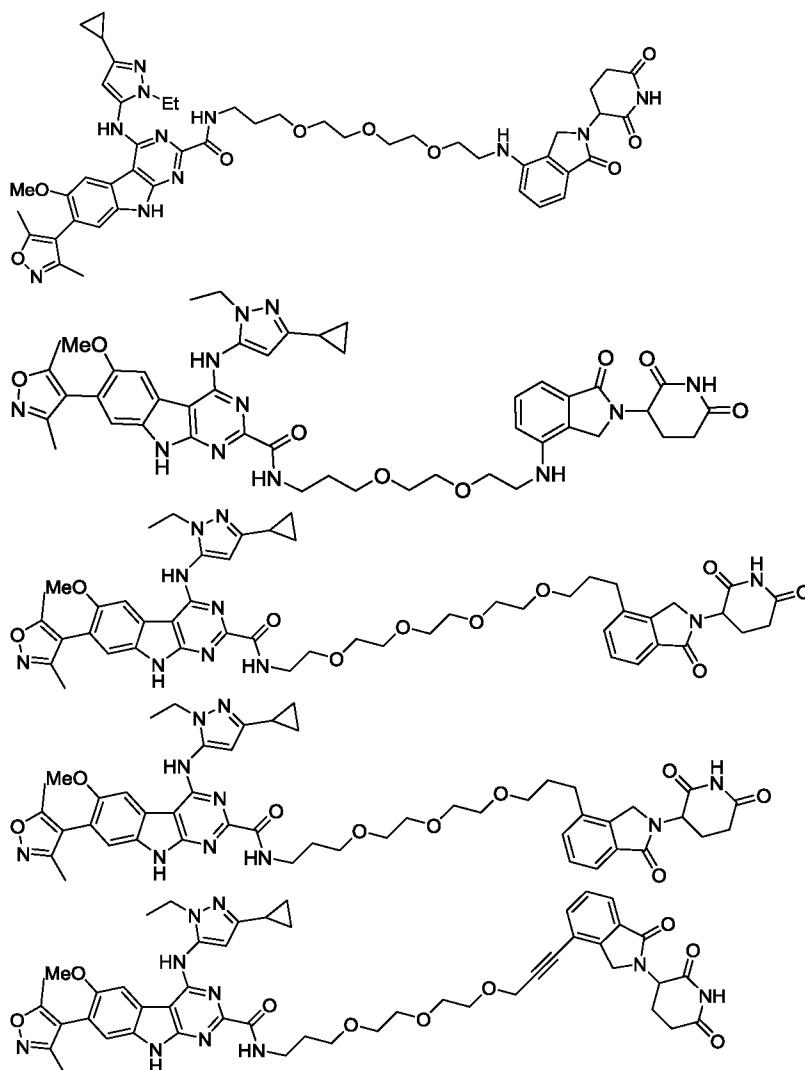












та

40. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій.

5 41. Спосіб лікування пацієнта, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, де пацієнт має рак, хронічне аутоімунне порушення, запальний стан, проліферативне порушення, сепсис або вірусну інфекцію.

42. Спосіб за п. 41, де пацієнт має рак.

10 43. Спосіб за п. 42, де рак вибраний з групи, яка складається з гострого моноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, лейкозу змішаного походження, NUT-серединної карциноми, множинної мієломи, дрібноклітинного раку легені (SCLC), нейробластоми, лімфоми Беркітта, раку шийки матки, раку стравоходу, раку яєчників, колоректального раку, раку передміхурової залози і раку молочної залози.

15 44. Спосіб за будь-яким з пп. 41-43, який додатково включає введення терапевтично ефективної кількості другого терапевтичного засобу, корисного при лікуванні захворювання або стану.

45. Набір, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват і інструкції для введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту, який має рак, хронічне аутоімунне порушення, запальний стан, проліферативне порушення, сепсис або вірусну інфекцію.

20 46. Набір за п. 45, де пацієнт має рак.

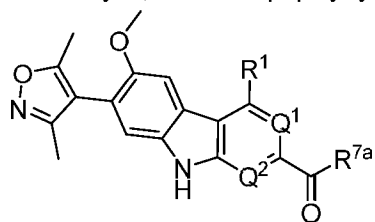
47. Набір за п. 46, де рак вибраний з групи, яка складається з гострого моноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, лейкозу змішаного походження, NUT-серединної карциноми, множинної мієломи, дрібноклітинного раку легені (SCLC), нейробластоми, лімфоми Беркітта, раку шийки матки, раку

25

стравоходу, раку яєчників, колоректального раку, раку передміхурової залози і раку молочної залози.

48. Набір за будь-яким з пп. 46 або 47, який додатково містить один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

5 49. Сполука, яка має формулу XIV:



, XIV

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:

R¹ вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного арилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу, і -N(H)R³;

Q¹ являє собою =CH- і Q² являє собою -N=; або

Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -CH=; або

Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -N=;

R³ вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного арилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з алкілу і циклоалкілу, і необов'язково заміщеного гетероарилу, де замісники незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу і циклоалкілу;

R^{7a} вибраний з групи, яка складається з хлору і -OR^{7b}; і

R^{7b} вибраний з групи, яка складається з водню і C₁₋₄алкілу.

50. Сполука за п. 49 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q¹ являє собою =CH- і Q² являє собою -N=.

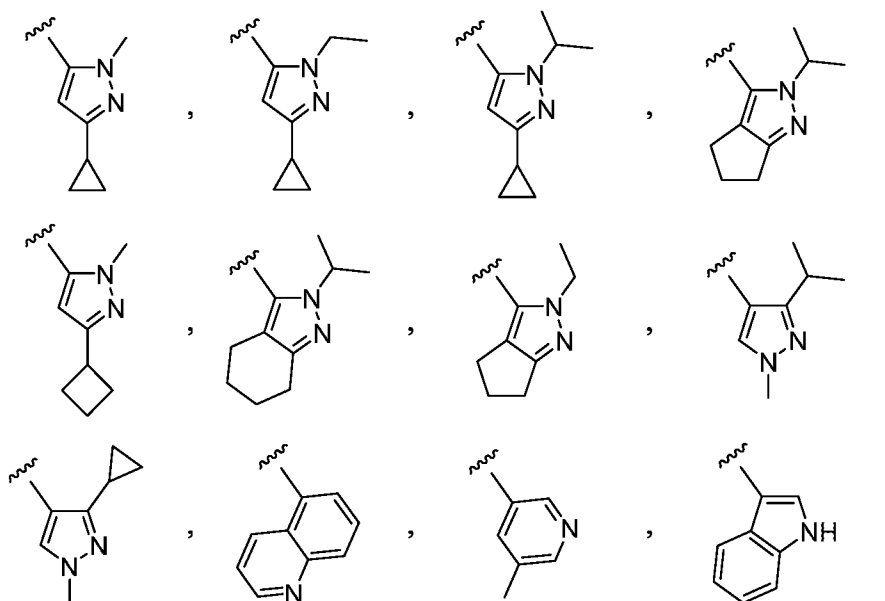
51. Сполука за п. 49 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -CH=.

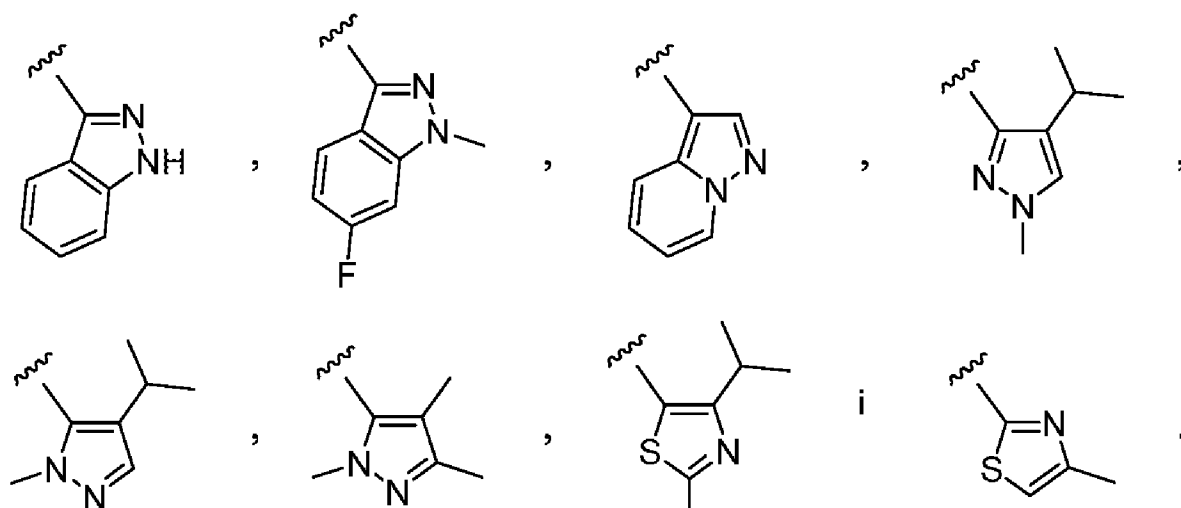
52. Сполука за п. 49 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де Q¹ являє собою =N- і Q² являє собою -N=.

53. Сполука за будь-яким з пп. 49-52 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R¹ являє собою -N(H)R³.

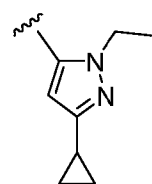
54. Сполука за п. 53 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R³ необов'язково заміщений гетероарил.

55. Сполука за п. 54 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R³ вибраний з групи, яка складається з:

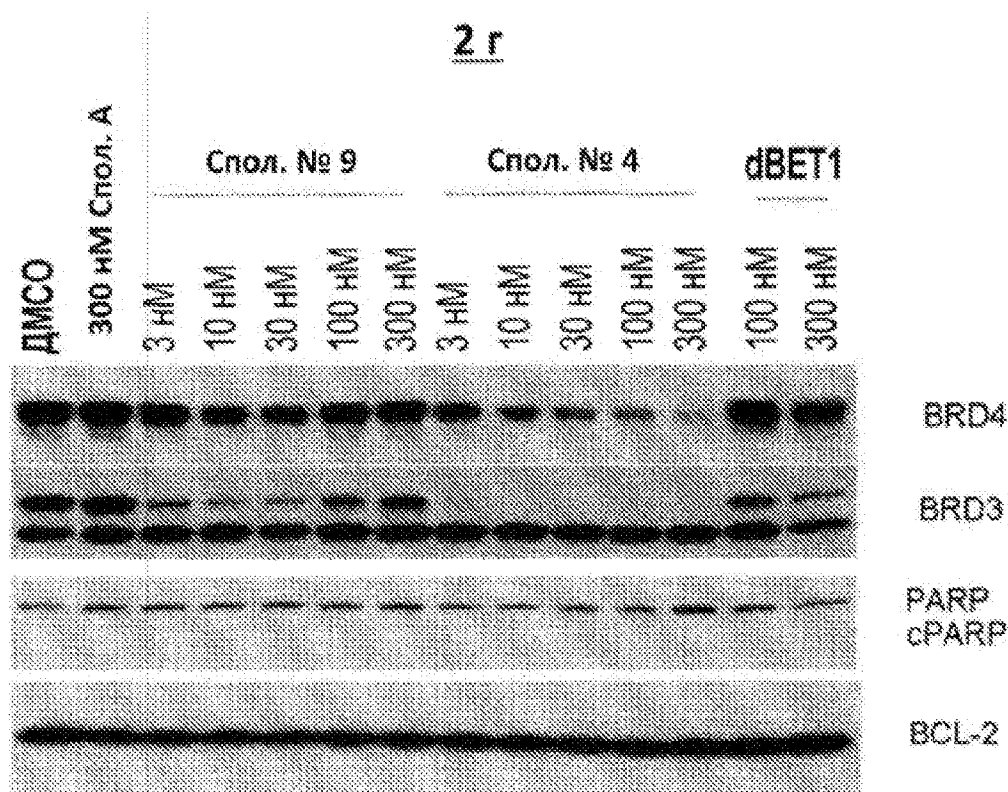




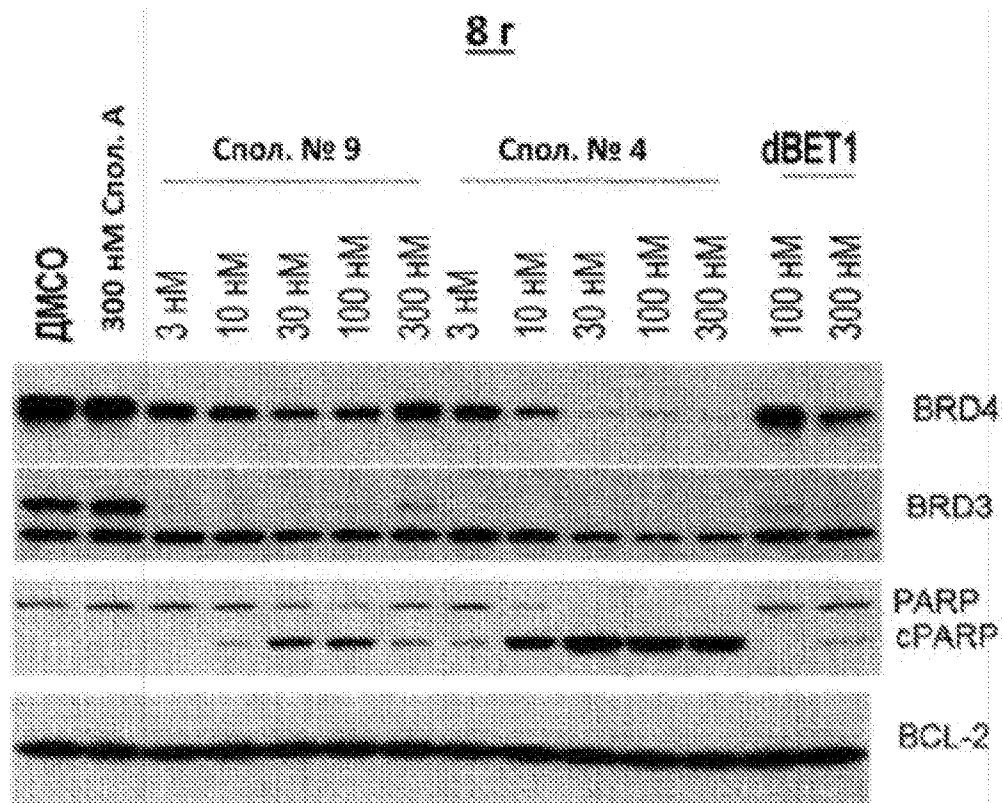
56. Сполука за п. 55 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^3 являє собою:



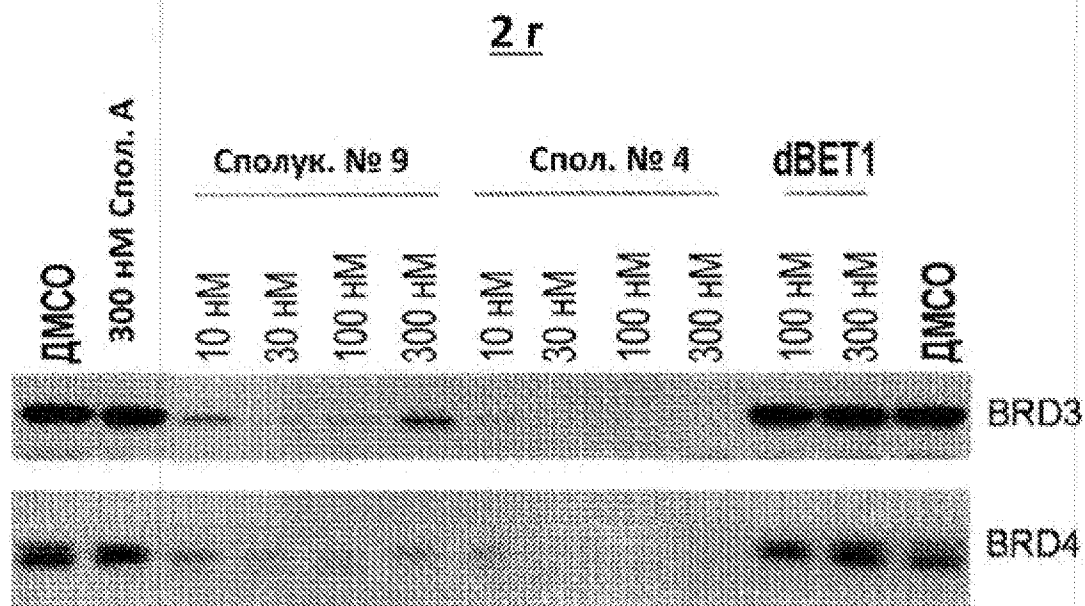
57. Спосіб зниження бромодоменового білка BET в клітині пацієнта, який потребує цього, який включає введення пацієнту сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.
58. Спосіб за п. 42, де клітини пацієнта містять біомаркер.
59. Спосіб за п. 58, де біомаркер являє собою спільну надекспресію MCL-1 і BCL-X_L.



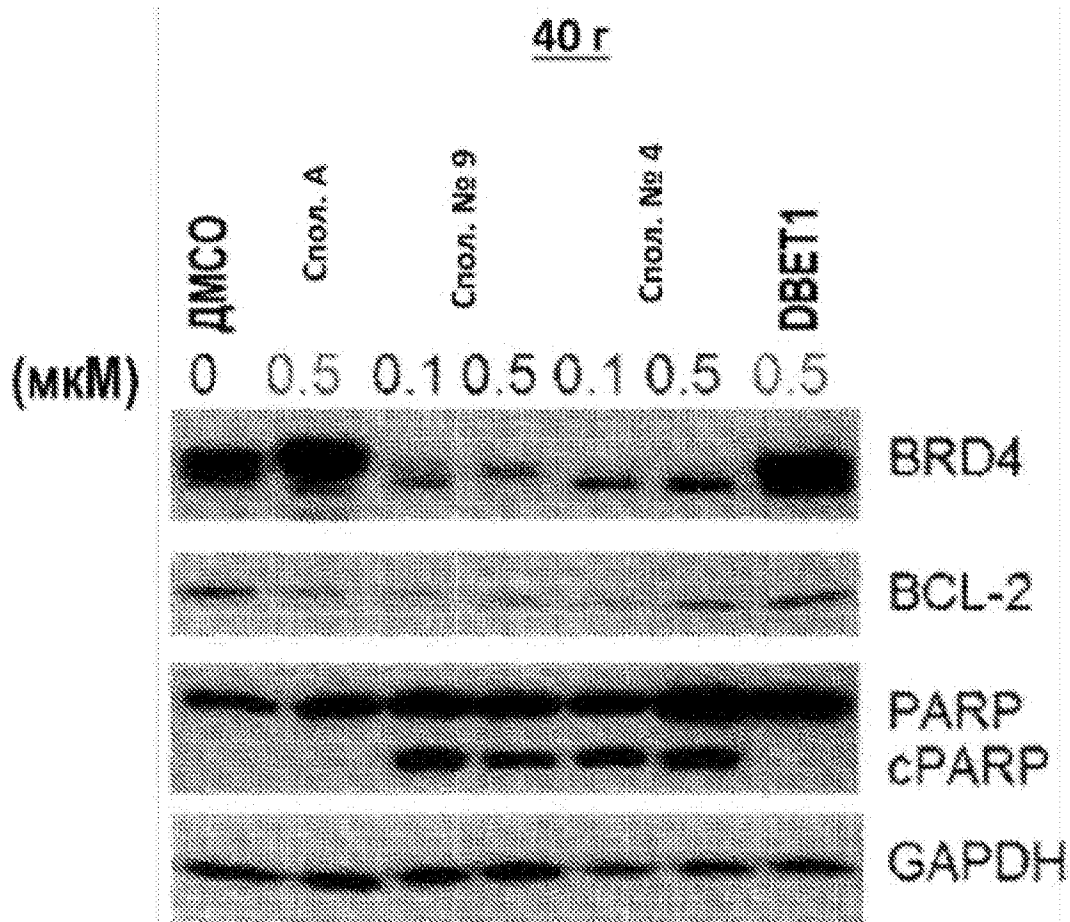
Фіг. 1



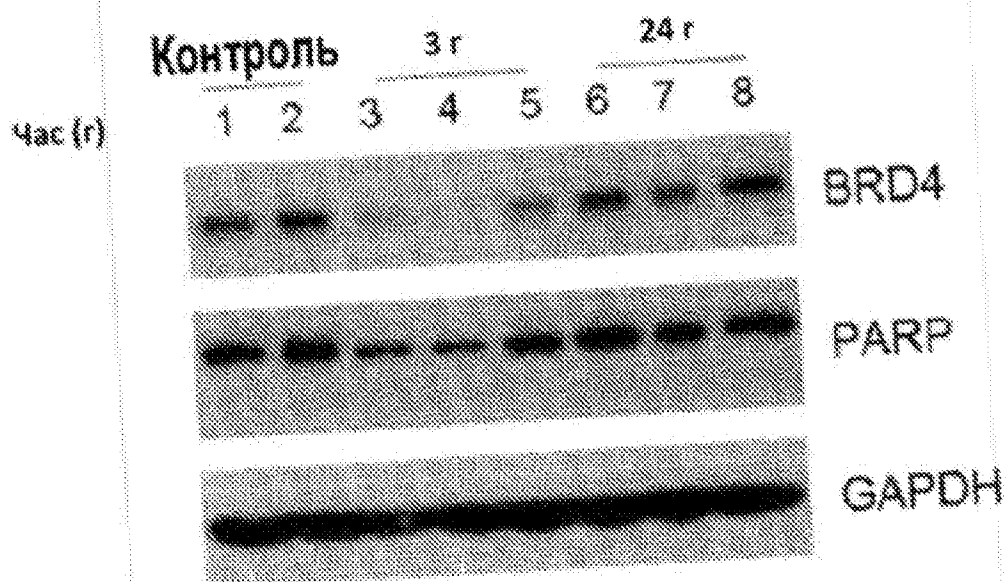
Фіг. 2



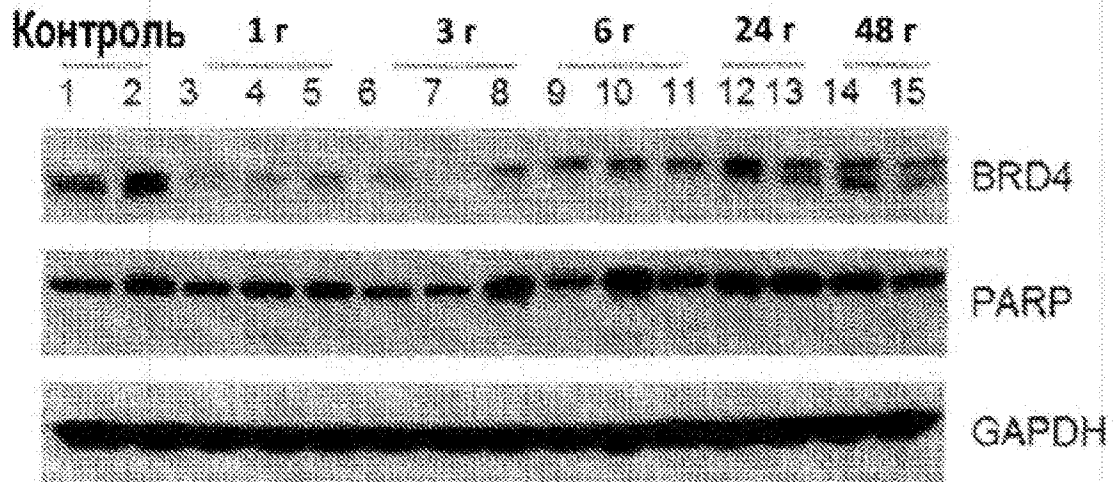
Фіг. 3



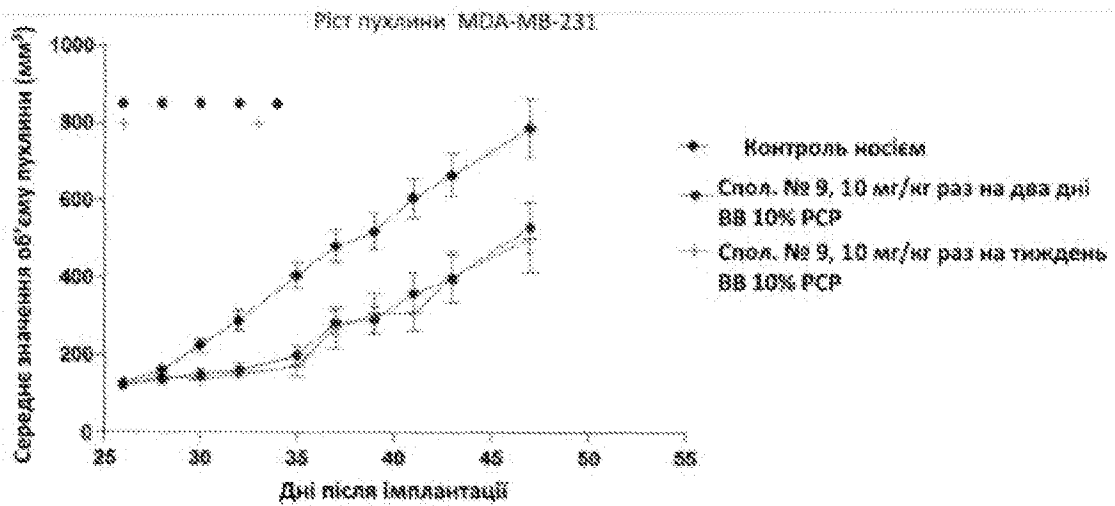
Фиг. 4



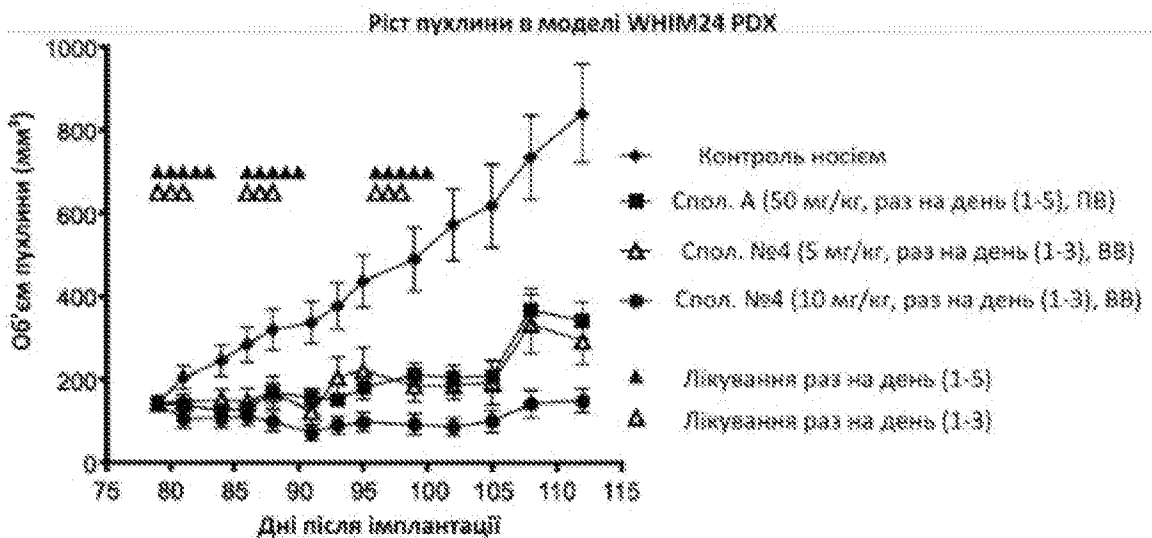
Фиг. 5



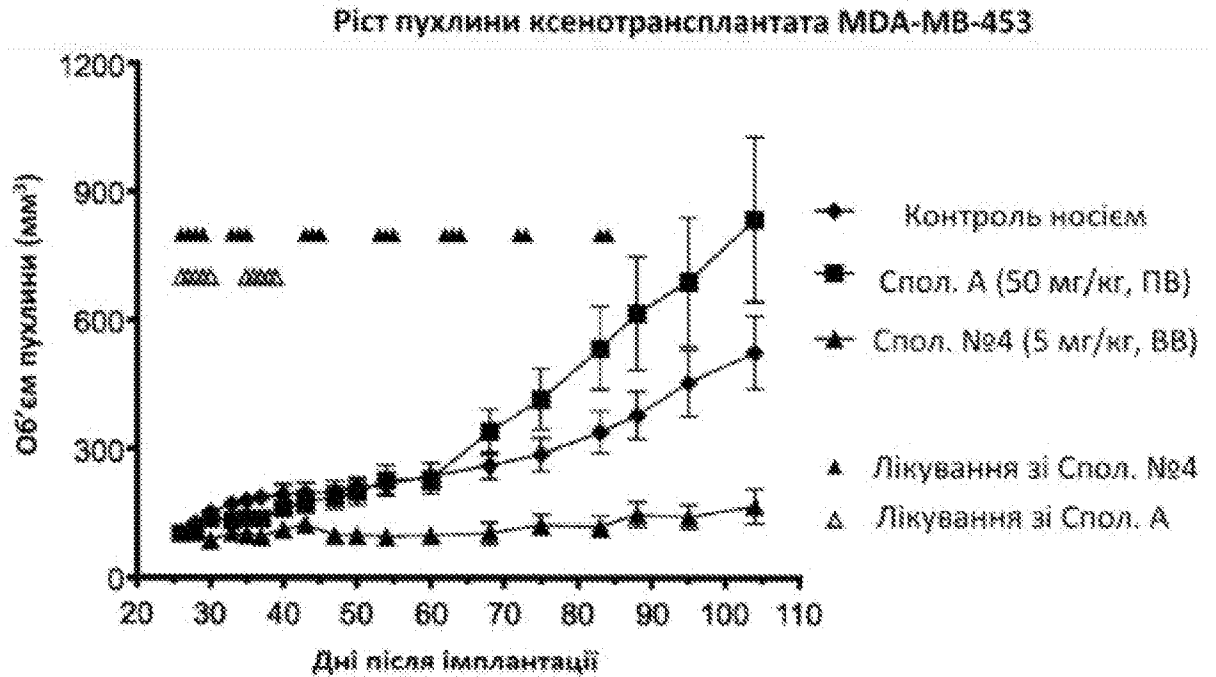
Фіг. 6



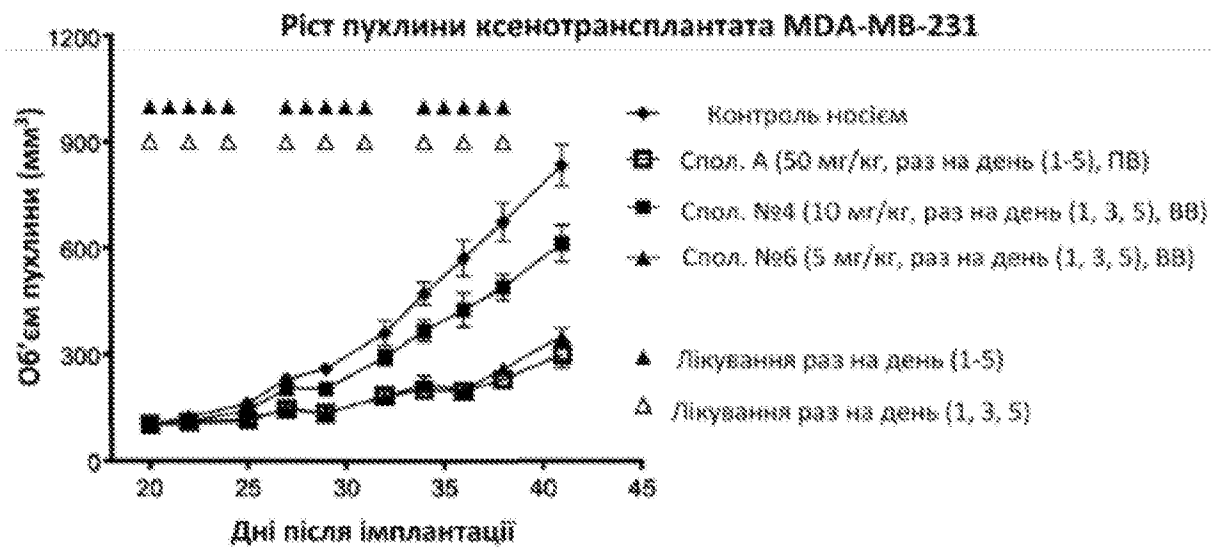
Фіг. 7



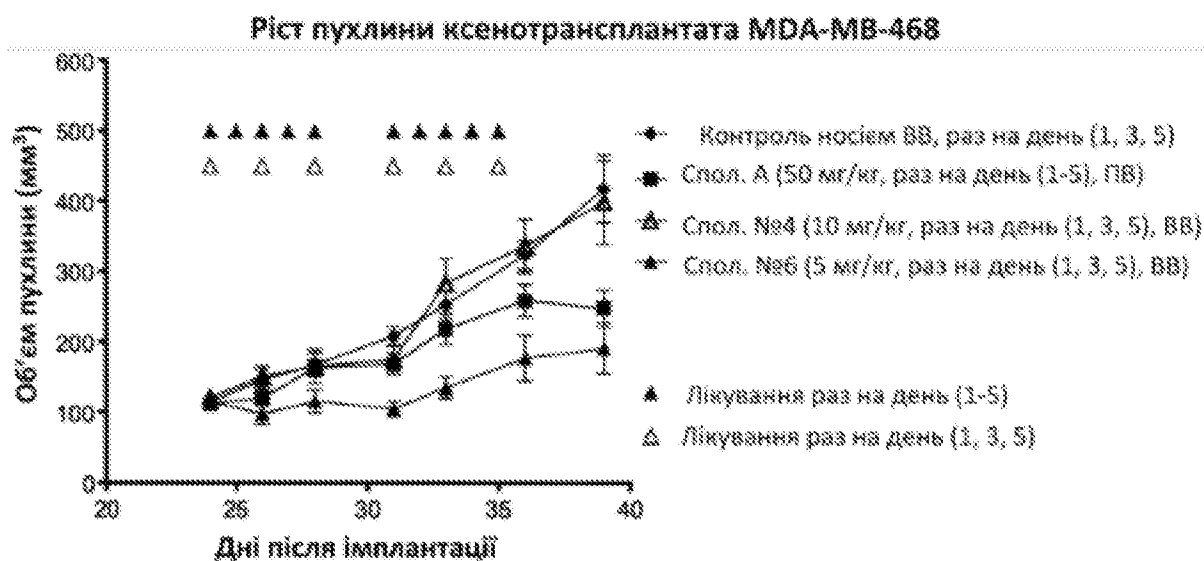
Фіг. 8



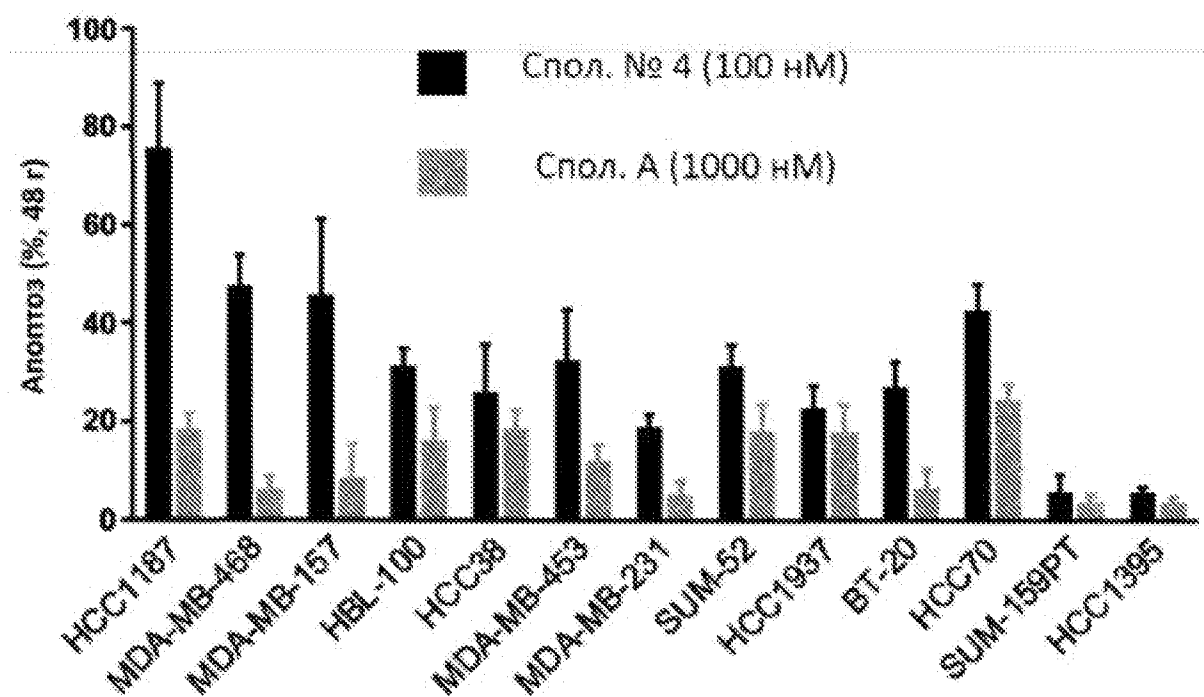
Фіг. 9



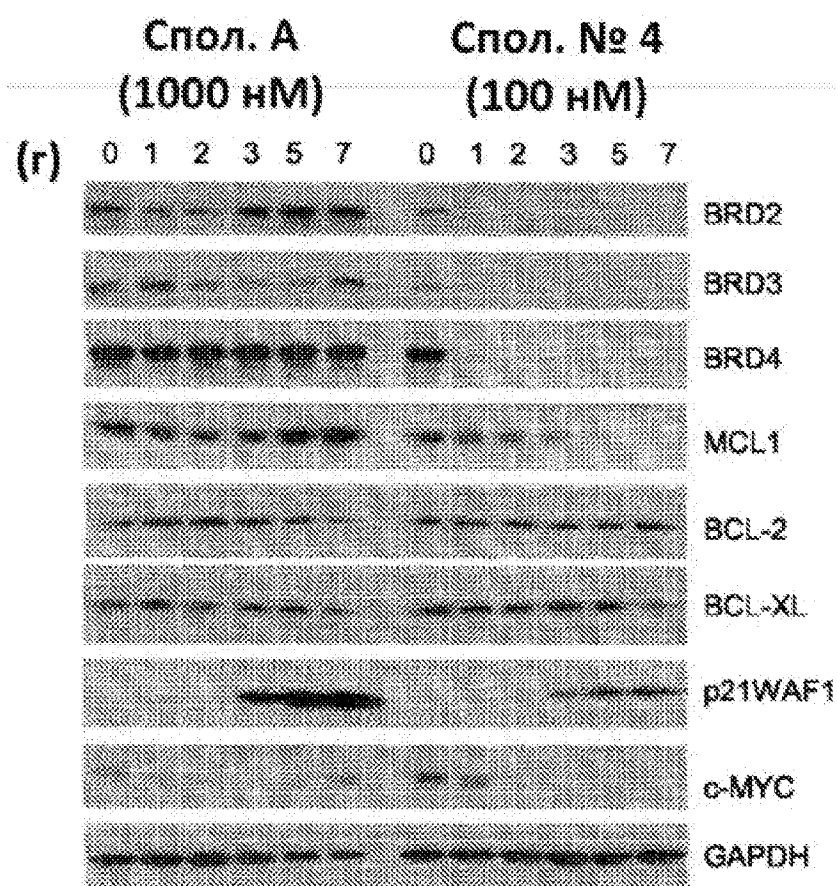
Фіг. 10



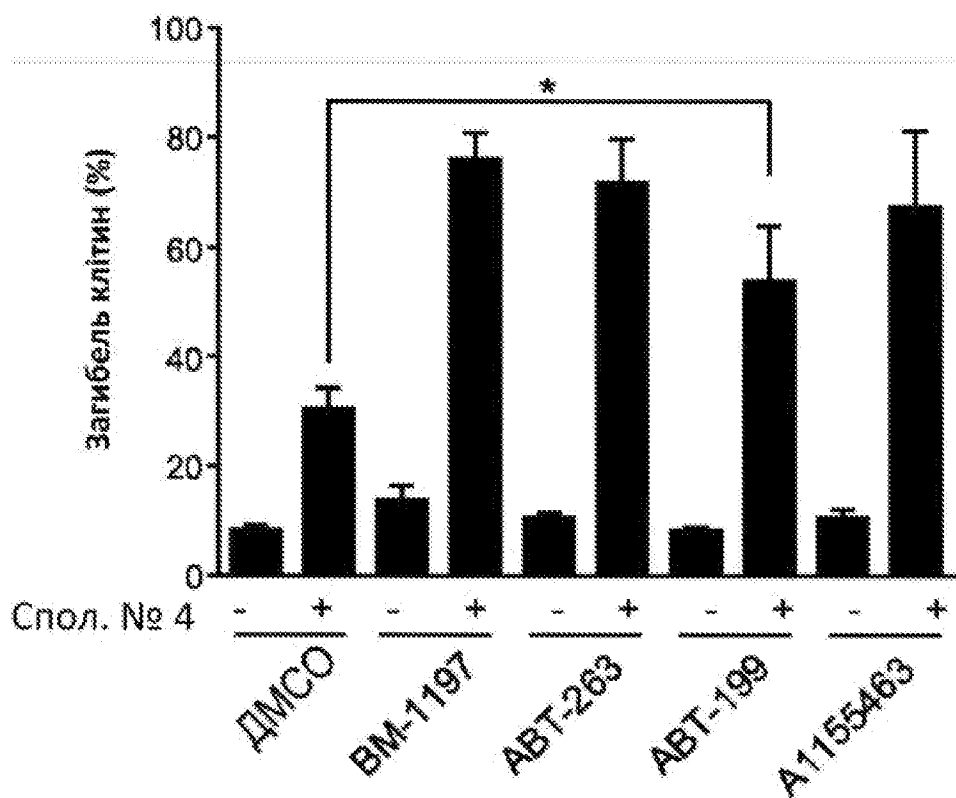
Фіг. 11



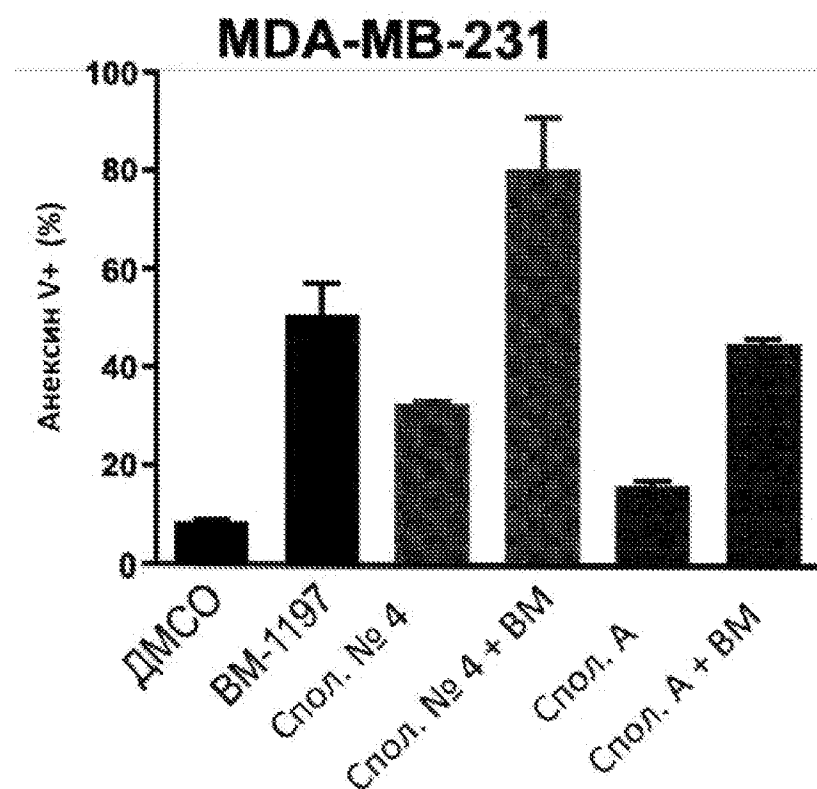
Фіг. 12



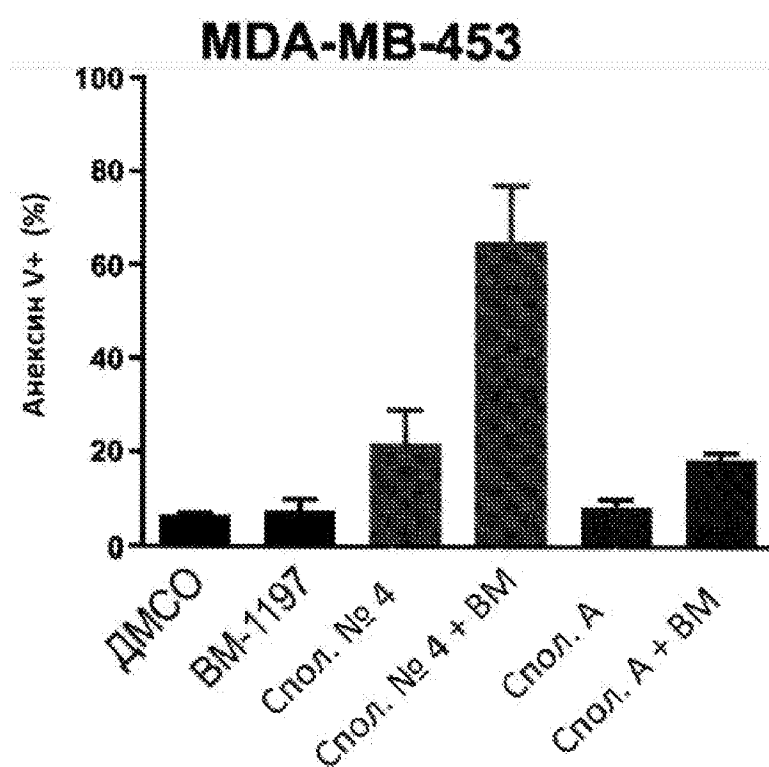
Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16