

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035141

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.05.06

(21) Номер заявки  
201792583

(22) Дата подачи заявки  
2016.03.16

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 405/10 (2006.01)  
A61P 35/04 (2006.01)

---

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
МЕНИНА С БЕЛКАМИ MLL

---

(31) 62/171,108; P20160100689

(32) 2015.06.04; 2016.03.15

(33) US; AR

(43) 2018.07.31

(86) PCT/US2016/022717

(87) WO 2016/195776 2016.12.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
КУРА ОНКОЛОДЖИ, ИНК.; ЗЕ  
РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ  
ОФ МИЧИГАН (US)

(56) US-A1-20110065690  
WO-A1-2014164543  
US-A1-20140371239

(72) Изобретатель:  
Грембека Иоланта, Боркин Дмитрий,  
Сирпики Томаш, Поллок Джонатан,  
Ли Лианшень, Ву Тао, Фэнь Цзюнь,  
Рен Пингда, Лю И, Клоссовски  
Сжимон (US)

(74) Представитель:  
Строкова О.В. (RU)

---

(57) Изобретение относится к композициям и способам применения для ингибирования взаимодействия менина с онкопротеинами MLL1, MLL2 и слитых MLL. Композиции и способы применения пригодны для лечения лейкоза, гематологической злокачественной опухоли, злокачественной солидной опухоли, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени и опухоли головного мозга.

---

035141 B1

035141 B1

035141

B1

### Перекрестная ссылка

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/171108, поданной 4 июня 2015 г., причем эта заявка включена в настоящий документ посредством отсылки.

### Предпосылки создания изобретения

Белок смешанной линии лейкоза (MLL) представляет собой гистонметилтрансферазу, ключевую для эпигенетической регуляции транскрипции гена. Многие острые лейкозы, включая острый миелобластный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL) и смешанный лейкоз (MLL), характеризуются наличием химерных слитых белков MLL, которые являются следствием хромосомных транслокаций гена MLL, расположенного на хромосоме 11, полоса q23 (11q23). Химерные слитые белки MLL содержат приблизительно 1400 аминокислот N-конца MLL, но слиты с одним из приблизительно 80 партнеров-белков (например, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Слитые белки MLL не обладают оригинальной гистонметилтрансферазной активностью C-конца MLL и приобретают способность регулировать транскрипцию многочисленных онкогенов, включая HOX и MEIS1, что приводит к увеличению пролиферации клеток и снижению клеточной дифференцировки и, в конечном итоге, приводит к лейкогенезу.

Белок менин, который кодируется геном Множественной Эндокринной Неоплазии (MEN), представляет собой универсально выраженный ядерный белок, который взаимодействует с белками обработки и ремонта ДНК, белками модификации хроматина и многочисленными транскрипционными факторами (Agarwal, et al.; Horm Metab R<sup>e</sup>s, 2005, 37(6): 369-374). Ассоциирование менина с N-концом слитых белков MLL необходимо для наблюдаемой онкогенной активности слитых белков MLL. Было показано, что эта ассоциация конститутивно активирует экспрессию онкогенов HOX и MEIS1 и нарушает пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, что приводит к развитию лейкоза. Было показано, что, поскольку менин действует как общий онкогенный кофактор в связанных с MLL лейкозах, взаимодействие между менином и слитыми белками MLL и MLL представляет собой потенциальную химиотерапевтическую мишень.

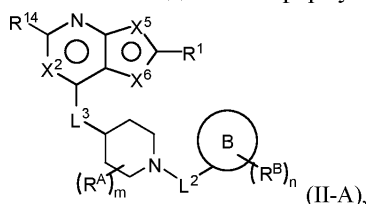
Пациенты, особенно новорожденные, с лейкозами, несущими хромосомные транслокации гена MLL, имеют неблагоприятный прогноз менее чем с 40% выживаемостью в течение пяти лет (Slany; Haematologica, 2009, 94(7): 984-993). Для лечения этих лейкозов срочно необходима новая терапевтическая стратегия. Таким образом, низкомолекулярные ингибиторы, которые блокируют взаимодействие менин-MLL, являются ценными мишенями для лечения заболеваний, связанных со слитыми белками MLL.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение касается необходимости, которая существует в уровне техники, предоставления композиций и способов ингибирования белок-белкового взаимодействия менина с онкопротеинами, слитыми с MLL1, MLL2 и MLL. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезны для лечения заболеваний, зависящих от активности белков, слитых с MLL1, MLL2, MLL, и/или менина, таких как лейкоз, солидные типы рака и типы диабета. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению нековалентно взаимодействует с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

В некоторых вариантах выполнения предлагаемое в настоящем документе соединение нековалентно или ковалентно связывается с любой одной или более изоформами менина, например изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3) менина. В некоторых вариантах выполнения изобретения белок менин содержит 60% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более или 99% или более идентичности последовательности с изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3).

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы II-A



или его фармацевтически приемлемой соли,

где X<sup>2</sup> представляет собой N;

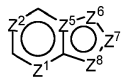
X<sup>5</sup> представляет собой S;

X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

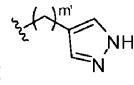
L<sup>3</sup> представляет собой карбонил, O, S или -NR<sup>5</sup>-;

L<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;  
 $B$  представляет собой В-II;  
 $B$  соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$ ;




В-II представляет собой  
каждый из  $Z^1$  и  $Z^2$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;  
 $Z^5$  представляет собой C или N;  
 $Z^6$  представляет собой  $CR^B$  или  $NR^B$ ;  
каждый из  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;  
 $n$  представляет собой 1 или 2;  
 $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -галогеналкила;  
 $R^3$ , если присутствует, выбран из H, галогена, amino, карбоксила и  $C_{1-6}$ -алкила;  
 $R^5$ , если присутствует, представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;  
 $R^7$ , если присутствует, независимо представляет собой H, галоген, гидроксил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;  
 $R^8$ , если присутствует, независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или циано;

$R^9$ , если присутствует, независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или , где  $m'$  представляет собой 1, 2 или 3;

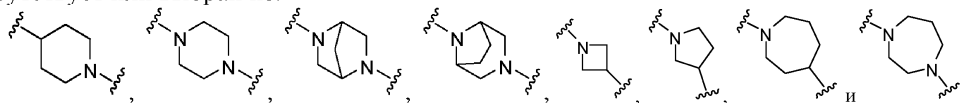
$R^{14}$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкиламино, amino, циано, амидо,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил;

$R^A$  представляет собой F;

$R^B$  выбран из ;

где G выбран из связи и  $C_1$ - $C_6$ -алкилена;

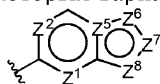
V отсутствует или выбран из:



$R^{21}$  выбран из H, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$  и  $-CN$ ;

$R^{20}$  в каждом случае независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{2-6}$ -алкенила и  $C_{2-6}$ -алкинила.

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A  $X^6$  представляет собой  $CR^3$  и  $R^3$  в  $X^6$  выбраны из H, галогена, amino, карбоксила и  $C_{1-6}$ -алкила. В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -галогеналкил. В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A  $m$  представляет собой 0. В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A



В-II соединен с  $L^2$  в положении, состоящем из

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A, содержащей В-II, где

$Z^1$  и  $Z^2$  представляют собой  $CR^7$ ;

$Z^5$  представляет собой C;

$Z^6$  представляет собой  $NR^B$ ;

$Z^7$  и  $Z^8$  представляют собой  $CR^8$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A, содержащей В-II, где

$Z^1$  представляет собой  $CCN_3$ ;

$Z^2$  и  $Z^8$  представляют собой  $CH$ ;

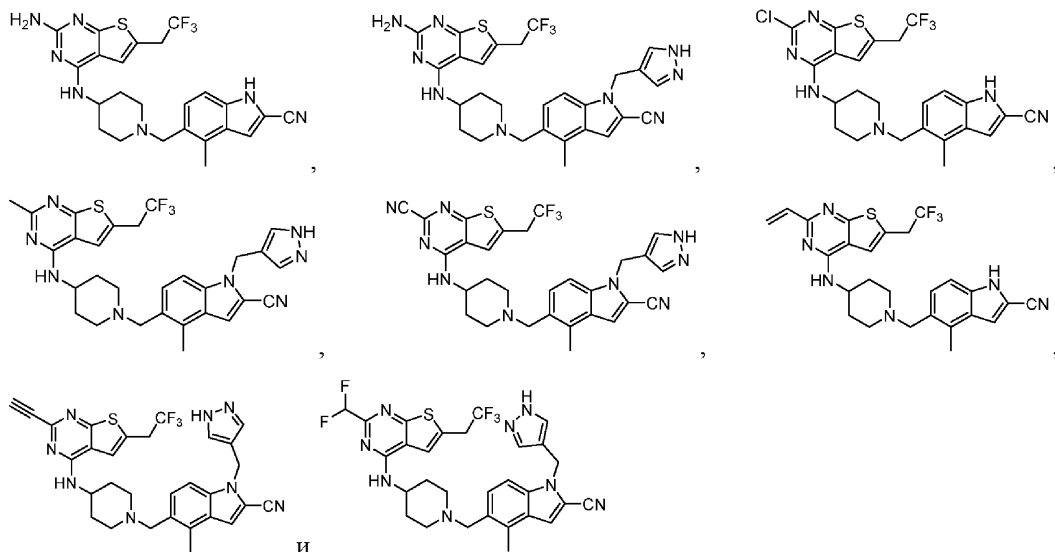
$Z^5$  представляет собой C;

$Z^6$  представляет собой  $NR^B$ ;

$Z^7$  представляет собой  $CCN$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A G представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен. В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A, G выбран из метилена, этилена, пропилена и бутилена.

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы II-A соединение выбрано из:



В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения согласно настоящему изобретению, где заболевание или состояние выбраны из лейкоза, гематологической злокачественной опухоли, злокачественной солидной опухоли, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени и опухоли головного мозга.

Новые отличительные признаки изобретения изложены подробно в прилагаемой формуле изобретения. Более полное понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено со ссылкой на следующее подробное описание, в котором представлены иллюстративные варианты выполнения изобретения, в которых используются принципы изобретения.

#### Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 1 (SEQ ID NO: 1).

На фиг. 2 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 2 (SEQ ID NO: 2).

На фиг. 3 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 3 (SEQ ID NO: 3).

#### Подробное описание изобретения

##### Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится это изобретение.

"Слитый белок MLL" относится к белку с N-концевым фрагментом MLL, слитым с белком-партнером. Неограничивающие примеры белка-партнера включают

11q23,

11q23.3, 11q24, 1p13.1, 1p32 (EPS15), 21q22, 9p13.3, 9p22 (MLLT3/AF9), ABI1, ABI2, ACACA, ACTN4, AF1p, AFF1/AF4, AFF3/LAF4, AFF4/AF5, AKAP13, AP2A2, ARHGEF12, ARHGEF17, BCL9L, BTBD18, BUD13, C2CD3, CASC5, CASP8AP2, CBL, CBP, CEP164, CEP170B, CREBBP, DCP1A, DCPS, EEFSEC/SELB, ELL, EPS15, FLNA, FNBPI, FOXO3, GAS7, GMPS, KIAA1524, LAMC3, LOC10131626, MAML<sup>2</sup>, ME2, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, MLLT11/AF1Q, MLLT3/AF9, MLLT4/AF6, MLLT6/AF17, MYH11, MYO1F, NA, NEBL, NRIP3, PDS5A, PICALM, PRPF19, PTD, RUNDC3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 и Xq26.3 (CT45A2).



Слитые белки MLL могут быть созданы посредством соединения гена, который кодирует белок MLL, с геном, который кодирует белок-партнер, с получением гена слияния. Трансляция этого гена слияния может приводить к получению одного или более полипептидов с функциональными свойствами, полученными от каждого из исходных белков.

"Амино" относится к фрагменту  $\text{-NH}_2$ .

"Карбонил" относится к фрагменту формулы  $\text{-C(=O)-}$ .

"Карбокси" или "карбоксил" относится к фрагменту  $\text{-CO}_2\text{H}$ .

"Циано" относится к фрагменту  $\text{-CN}$ .

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к фрагменту  $\text{-OH}$ .

"Имино" относится к фрагменту  $\text{=NH}$ . Если не указано иное конкретно в описании, то иминогруппа необязательно замещена.

"Нитро" относится к фрагменту  $\text{-NO}_2$ .

"Оксо" относится к фрагменту  $\text{=O}$ .

"Тиоксо" относится к фрагменту  $\text{=S}$ .

"Ацил" относится к группе  $\text{-C(=O)-R}^a$ , где  $\text{R}^a$  выбирается из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через углерод кольца), гетероалкила и гетероциклилалкила. Если не указано иное конкретно в описании, то ацильная группа необязательно замещена.

"Алkil" относится к фрагменту линейной или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, которая является насыщенной или ненасыщенной (т.е. содержит одну или несколько двойных и/или тройных связей), имеющей от 1 до 12 атомов углерода ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -алкил), предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -алкил) или от 1 до 6 атомов углерода ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил) и которая присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Алкил включает алкенилы (одна или более двойных связей углерод-углерод) и алкинилы (одна или более тройных связей углерод-углерод). Если не указано иное конкретно в описании, то алкильная группа необязательно замещена.

"Алкокси" относится к фрагменту формулы  $\text{-OR}^a$ , где  $\text{R}^a$  представляет собой алкильную группу, как определено в настоящем документе, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Если не указано иное конкретно в описании, то алкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламино" относится к фрагменту формулы  $\text{-NHR}^a$  или  $\text{-NR}^a\text{R}^b$ , где  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$ , каждый независимо, представляют собой алкильную группу, как определено в настоящем документе, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. Если не указано иное конкретно в описании, то алкиламиногруппа необязательно замещена.

"Алкиламиноалкил" относится к алкильному фрагменту, содержащему по меньшей мере один алкиламинозаместитель. Алкиламинозаместитель может быть на третичном, вторичном или первичном углероде. Если не указано иное конкретно в описании, то алкиламиноалкильная группа необязательно замещена.

"Амид" или "амидо" относится к фрагменту формулы  $\text{-C(=O)-NR}^a\text{R}^b$  или  $\text{-NR}^a\text{C(=O)-R}^b$ , где  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$ , каждый независимо, выбираются из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через углерод кольца), гетероалкила и гетероциклилалкила, каждый из этих фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен. В некоторых вариантах выполнения изобретения он представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -амидо или амидную группу, которая содержит амидный карбонил в общем количестве атомов углерода в группе.  $\text{R}^a\text{R}^b$  в  $\text{-NR}^a\text{R}^b$  амида необязательно может быть взят вместе с азотом, к которому он присоединен, с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Если конкретно не указано иное в описании, то амидогруппа необязательно замещена.

"Аминоалкил" относится к алкильному фрагменту, содержащему по меньшей мере один аминозаместитель. Аминозаместитель может быть на третичном, вторичном или первичном углероде. Если не указано иное конкретно в описании, то аминоалкильная группа необязательно замещена.

"Аминокарбонил" относится к амидному фрагменту формулы  $\text{-C(=O)-NR}^a\text{R}^b$ , где  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$ , каждый независимо, представляют собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то аминокарбонильная группа необязательно замещена.

"Арил" относится к фрагменту углеводородной кольцевой системы, содержащему от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный фрагмент представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные остатки включают, но без ограничения, ацеантрилен, ацефталилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризон, флуорантен, флуорен, ас-индацен, s-индацен, индан, инден, нафталин, фенален, фенантрен, плейаден, пирен и трифенилен. Если не указано иное конкретно в описании, то термин "арил" или префикс "ар" (такой как в "аралкиле") включает в себя арильные группы, которые необязательно замещены.

"Аралкил" относится к фрагменту формулы  $-R^b-R^c$ , где  $R^b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и  $R^c$  представляет собой один или более арильных остатков, как определено в настоящем документе, например, бензил, дифенилметил и т.п. Если не указано иное конкретно в описании, то аралкильная группа необязательно замещена.

"Аралкиламино" относится к фрагменту аралкил- $NR^a$ -, где  $R^a$  представляет собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то аралкиламино необязательно замещен.

"Аралкилокси" относится к фрагменту аралкил-O-. Если не указано иное конкретно в описании, то аралкилокси необязательно замещен.

"Ариламино" относится к фрагменту  $-NR^a$ -арил, где  $R^a$  представляет собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то ариламино необязательно замещен.

"Арилокси" относится к фрагменту -O-арил. Если не указано иное конкретно в описании, то арилокси необязательно замещен.

"Бициклоалкил" относится к фрагменту с двумя циклоалкильными фрагментами, которые имеют один или более общих атомов. Если циклоалкильные фрагменты имеют ровно один общий атом, они называются "спиро". Примеры включают, но без ограничения, спиро[2,2]пентан, спиро[5.5]ундекан, спиро[4,5]декан, спиро[3,6]декан и т.п. Если циклоалкильные фрагменты имеют ровно два общих соседних атома, они называются "конденсированными". Примеры включают, но без ограничения, бицикло[3.1.0]гексил, пергидронафтил и т.п. Если циклоалкильные фрагменты имеют более двух общих атомов, они называются "мостиковыми". Примеры включают, но без ограничения, трицикло[3.3.1.1]децил ("адамантил"), бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил ("норборнил"), бицикло[2.2.2]октил и т.п. Если не указано иное конкретно в описании, то бициклоалкил необязательно замещен.

"Карбоксиалкил" относится к фрагменту формулы  $-R^b-R^c$ , где  $R^b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и  $R^c$  представляет собой карбоксигруппу, как определено в настоящем документе. Если не указано иное конкретно в описании, то карбоксиалкильная группа необязательно замещена.

"Цианоалкил" относится к фрагменту формулы  $-R^b-R^c$ , где  $R^b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и  $R^c$  представляет собой цианогруппу, как определено в настоящем документе. Если конкретно не указано иное в описании, то цианоалкильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкил" или "карбоциклическое кольцо" относится к неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному фрагменту, который может включать конденсированные, спиро или мостиковые кольцевые системы, имеющие от 3 до 15 атомов углерода, предпочтительно имеющие от 3 до 10 атомов углерода и которые насыщены или ненасыщены и присоединены к остальной части молекулы однинарной связью. Моноциклические циклоалкильные фрагменты включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкильные фрагменты включают, например, адамантил, норборнил, декалин, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. "Циклоалкенил" представляет собой циклоалкил, содержащий одну или несколько двойных связей углерод-углерод в кольце, такой как цикlopентенил и циклогексенил. Если специально не указано иное в описании, то циклоалкильная группа необязательно замещена.

"Карбоцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Карбоцикл может содержать 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В некоторых вариантах выполнения изобретения карбоцикл представляет собой арил. В некоторых вариантах выполнения изобретения карбоцикл представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах выполнения изобретения карбоцикл представляет собой циклоалкенил. В примере выполнения изобретения ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, напр., циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоциклического. Примеры карбоциклов включают цикlopентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Если не указано иное конкретно в описании, то карбоцикл необязательно замещен одним или более заместителями, такими как описанные в настоящем документе заместители.

"Циклоалкилалкил" относится к фрагменту формулы  $-R^bR^d$ , где  $R^b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и  $R^d$  представляет собой циклоалкильный фрагмент, как определено в настоящем документе. Если не указано иное конкретно в описании, то циклоалкилалкильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкилалкиламино" относится к фрагменту циклоалкилалкил- $NR^a$ -, где  $R^a$  представляет собой H или алкил и где циклоалкилалкильный фрагмент присоединен через атом углерода к азоту, где азот функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то циклоалкилалкиламино необязательно замещен.

"Циклоалкилалкилокси" относится к фрагменту -О-циклоалкилалкил, где циклоалкилалкильный фрагмент присоединен через атом углерода к кислороду, где кислород функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то циклоалкилалкилокси необязательно замещен.

"Циклоалкиламино" относится к фрагменту -NR<sup>a</sup>-циклоалкил, где R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то циклоалкиламино необязательно замещен.

"Циклоалкилокси" относится к фрагменту -О-циклоалкил. Если не указано иное конкретно в описании, то циклоалкилокси необязательно замещен.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Галоалкил" относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или более атомами галогена, как определено в настоящем документе, например трифторметил, дифторметил, фтор метил, трихлорметил, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CHFCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>3</sub>, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п. Если не указано иное конкретно в описании, галогеналкильная группа необязательно замещена.

Используемый в настоящем документе термин "гетероатом" или "гетероатом кольца" означает любой элемент, отличный от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются кислород (O), азот (N), сера (S) и фосфор (P).

"Гетероалкил" сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, прямую или разветвленную цепь; моноциклический или полициклический фрагмент, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, или любую их комбинацию, содержащую по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как O, N, P, Si и S, где один или более гетероатомов могут быть окислены. Гетероатом(ы) может быть расположен в алкильном остатке, например -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-; в точке соединения с остальной частью молекулы, например -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; или их комбинации, например, -NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероарил" относится к фрагменту 5-14-членной кольцевой системы, содержащей от 1 до 13 атомов углерода; от 1 до 6 гетероатомов, таких как азот, кислород и сера; и к одному или более кольцам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Для целей настоящего изобретения гетероарильная группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, и один или более гетероатомов могут быть окислены. Примеры включают, но без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензидолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксипиридинил, 1-оксипиримидинил, 1-оксидипиразинил, 1-оксипиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазилил и тиофенил (т.е. тиенил). Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкил" относится к фрагменту формулы -R<sup>b</sup>R<sup>f</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и R<sup>f</sup> представляет собой гетероарильную группу, как определено в настоящем документе. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкиламино" относится к фрагменту гетероарилалкил-NR<sup>a</sup>-, где R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарилалкиламино необязательно замещен.

"Гетероарилалкилокси" относится к фрагменту гетероарилалкил-O-. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарилалкилокси необязательно замещен.

"Гетероарамиламино" относится к фрагменту -NR<sup>a</sup>-гетероарил, где R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарамиламино необязательно замещен.

"Гетероарилокси" относится к остатку -О-гетероарил. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероарилокси необязательно замещен.

"Гетеробициклоалкил" относится к бициклоалкильной структуре, в которой по меньшей мере один атом углерода кольца замещен гетероатомом, таким как кислород, азот и сера. Если не указано иное конкретно в описании, то гетеробициклоалкил необязательно замещен.

"Гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" относится к 3-18-членному неароматическому кольцу, которое состоит из 2-12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклическая группа представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; гетероатомы могут быть необязательно окислены; и гетероцикл может быть ненасыщенным или насыщенным. Примеры таких гетероциклических фрагментов включают, но без ограничения, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолил, тиаморфолил, 1-оксотииоморфолил и 1,1-диоксотииоморфолил. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклическая группа необязательно замещена.

"Гетероцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов. Примеры гетероатомов включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла с учетом валентности, такой как углерод или атом азота гетероцикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероцикл представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В иллюстративном варианте выполнения изобретения гетероцикл, например, пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном.

"Гетероциклилалкил" или "гетероциклоалкил" относится к фрагменту формулы  $-R^bR^c$ , где  $R^b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и  $R^c$  представляет собой гетероциклический фрагмент, определенный в настоящем документе, и если гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, то гетероцикл необязательно присоединен к алкильному фрагменту у атома азота. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкиламино" относится к фрагменту гетероциклилалкил- $NR^a$ , где  $R^a$  представляет собой H или алкил и, где гетероциклилалкильный фрагмент присоединен через атом углерода к азоту, где азот функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклилалкиламино необязательно замещен.

"Гетероциклилалкилокси" относится к фрагменту -O-гетероциклоалкил, где гетероциклилалкильный фрагмент присоединен через атом углерода к кислороду, где кислород функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклилалкилокси необязательно замещен.

"Гетероциклиламино" относится к фрагменту - $NR^a$ -гетероцикл, где  $R^a$  представляет собой H или алкил и, где гетероциклильный фрагмент присоединен через атом углерода к азоту, где азот функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклиламино необязательно замещен.

"Гетероциклилокси" относится к фрагменту -O-гетероцикл, где гетероциклильный фрагмент присоединен через атом углерода к кислороду, где кислород функционирует как линкер для присоединения фрагмента к остальной части молекулы. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероциклилокси необязательно замещен.

"Гидроксиалкил" или "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гидроксильный заместитель. Заместитель -ОН может находиться на первичном, вторичном или третичном углероде. Если не указано иное конкретно в описании, то гидроксиалкильная группа необязательно замещена.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному фрагменту, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот и, где точкой присоединения гетероарильного фрагмента к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном фрагменте. Если не указано иное конкретно в описании, N-гетероарильная группа необязательно замещена.

"N-гетероцикл" относится к гетероциклильному фрагменту, как определено в настоящем документе, содержащему по меньшей мере один азот и, где точка присоединения гетероциклильного фрагмента к остальной молекуле находится на атоме азота в гетероциклильном кольце. Если не указано иное конкретно в описании, то N-гетероциклильная группа необязательно замещена.

"Тиоалкил" относится к фрагменту формулы  $-SR^a$ , где  $R^a$  представляет собой алкильный фрагмент, как определено в настоящем документе, содержащий от 1 до 12 атомов углерода. Если не указано иное конкретно в описании, то тиоалкильная группа необязательно замещена.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей две группы в молекуле, которая может быть насыщенной или ненасыщенной (т.е. содержит одну или несколько двойных и/или тройных связей) и имеет от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ( $C_1$ - $C_8$ -алкилен) или от 1 до 6 атомов углерода ( $C_1$ - $C_6$ -алкилен), например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен, этенилен, пропенилен, н-бутенилен, пропинилен, н-бутинилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную или двойную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы могут быть через один углерод, например, метилен или любые два углерода в цепи, например  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ . Если не указано иное конкретно в описании, то алкиленовая цепь необязательно замещена.

"Алкиленкарбонил" относится к фрагменту формулы  $-C(=O)-R^a$ , где  $R^a$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе. Если не указано иное конкретно в описании, то алкиленкарбонил необязательно замещен.

"Алкенилен" представляет собой ненасыщенный алкилен, как определено в настоящем документе, который содержит одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Если не указано иное конкретно в описании, то алкенилен необязательно замещен.

"Алкениленкарбонил" относится к ненасыщенному алкиленкарбонилу, как определено в настоящем документе, который содержит одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Если не указано иное конкретно в описании, то алкениленкарбонил необязательно замещен.

"Арилен" относится к двухвалентной арильной группе, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы. Если не указано иное, то арилен необязательно замещен.

"Гетероалкилен" относится к алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом (например, N, O или S). В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероатом находится в алкиленовой цепи (т.е. гетероалкилен содержит по меньшей мере одну связь углерод-гетероатом-углерод). В других вариантах выполнения изобретения гетероатом находится на конце алкилена и соединяет алкилен с остальной частью молекулы (например,  $M1-H-A-M2$ , где M1 и M2 являются частями молекулы, H представляет собой гетероатом и A представляет собой алкилен). Гетероалкилен может иметь как внутренние, так и концевые гетероатомы, например,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ . Если не указано иное конкретно в описании, то гетероалкилен необязательно замещен.

"Гетероалкиленкарбонил" относится к остатку формулы  $-C(=O)-R^a$ , где  $R^a$  представляет собой гетероалкиленовую цепь, как определено в настоящем документе. Если не указано иное конкретно в описании, то гетероалкиленкарбонил необязательно замещен.

"Гетероарилен" относится к двухвалентной гетероарильной группе, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы. Если не указано иное, то гетероарилен необязательно замещен.

"Гетероариленкарбонил" относится к фрагменту формулы  $-C(=O)-R^a$ , где  $R^a$  представляет собой гетероарилен, как определено в настоящем документе. Если не указано конкретно иное, то гетероариленкарбонил необязательно замещен.

"Гетероциклиалкилен" относится к двухвалентной гетероциклической группе, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы. Если не указано конкретно иное, то гетероциклоалкилен необязательно замещен.

"Гетероциклиалкиленкарбонил" относится к фрагменту формулы  $-C(=O)-R^a$ , где  $R^a$  представляет собой гетероциклоалкилен, как определено в настоящем документе. Если не указано конкретно иное, то гетероциклоалкиленкарбонил необязательно замещен.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает любую из вышеуказанных групп (например, amino, карбокси, гидроксил, имино, ацил, алкил, алкокси, алкиламино, алкиламиноалкил, амид, аминоксил, аминокарбонил, арил, аралкил, аралкиламино, аралкилокси, ариламино, арилокси, бициклоалкил, карбоксиалкил, цианоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкиламино, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилокси, галоген, галогеналкил, гетероатом, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкиламино, гетероарилалкилокси, гетероариламино, гетероарилокси, гетеробициклоалкил, гетероцикл, гетероциклиалкил, гетероциклиалкиламино, гетероциклиалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилокси, гидроксилалкил, N-гетероарил, N-гетероцикл, тиоалкил, алкилен, алкиленкарбонил, алкенилен, алкениленкарбонил, арилен, гетероалкилен, гетероалкиленкарбонил, гетероарилен, гетероариленкарбонил, гетероциклиалкилен и/или гетероциклиалкиленкарбонил), где по меньшей мере один атом водорода заменен посредством связи с неводородным атомом, таким как, но без ограничения, атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиольные группы, тиоалкильные группы, тиомочевинные группы, сульфоновые группы, такие как алкилсульфоновые группы, сульфонильные группы, такие как сульфонамидные группы и сульфониалкильные группы, такие как сульфонилметан, и сульфоксидные группы, такие как алкилсульфоксидные группы; атом азота в таких группах, как amino, амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды, мочевины и энамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные

группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; атом фосфора в таких группах, как диалкилфосфиноксидные группы, фосфиноксидные группы, фосфиновые группы, фосфатные группы, фосфонатные группы, фосфинатные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода замещены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с атомом углерода или гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и азот в группах, таких как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. "Замещенный" включает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода замещены на  $-\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{SO}_2\text{R}^h$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{OR}^g$ ,  $-\text{SR}^g$ ,  $-\text{SOR}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^g$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^g$ ,  $=\text{NSO}_2\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^g$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$  или  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ , где  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиаалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода замещены связью с амино, карбонил, карбокси, циано, гидроксил, имино, нитро, оксо, тиоксо, ацилом, алкилом, алкокси, алкиламино, алкиламиноалкилом, амидом, аминал, аминалалкилом, аминалкарбонил, арилом, аралкилом, аралкиламино, аралкилокси, ариламином, арилокси, бициклоалкилом, карбоксиалкилом, цианоалкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклоалкилалкиламином, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламином, циклоалкилокси, галогеном, галогеналкилом, гетероатомом, гетероалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, гетероарилалкиламином, гетероарилалкилокси, гетероариламином, гетероарилокси, гетеробициклоалкилом, гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гетероциклилалкиламином, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламином, гетероциклилокси, гидроксилалкилом, N-гетероарилом, N-гетероциклилом, тиаалкилом, алкиленом, алкиленкарбонил, алкиленином, алкиленилкарбонил, ариленом, гетероалкиленом, гетероалкиленкарбонил, гетероарилленом, гетероариленилкарбонил, гетероциклилалкиленом, гетероциклилалкиленкарбонил, триметилсиланил, диалкилфосфиноксидом,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{aS}(\text{O})_t\text{R}^a$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2),  $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$  (где  $t$  представляет собой 1 или 2), группой  $-\text{PO}(\text{R}^a)_2$  или  $-\text{PO}(\text{OR}^a)_2$ , где каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил. Кроме того, каждый из вышеперечисленных заместителей необязательно замещен одним или более вышеуказанными заместителями.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству описанного в настоящем документе соединения, которое является достаточным для воздействия на предполагаемое применение, включая, но без ограничения, лечение заболеваний, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения при лечении (*in vivo*) или от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, например, веса и возраста субъекта, степени тяжести заболевания, способа введения и тому подобного, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Этот термин также относится к дозе, которая будет вызывать специфический ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграцию клеток. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которого необходимо придерживаться, независимо от того, вводится ли она в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится и физической системы доставки, которая ее несет.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "излечение" относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или медицинского состояния, включая, но без ограничения, терапевтическое преимущество и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" подразумевается эрадикация или ослабление основного заболевания, которое лечат. Кроме того, терапевтический эффект достигается при эрадикации или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, таким, что улучшение наблюдается у пациента несмотря на то, что пациент может по-прежнему быть подвержен основному расстройству. В некоторых вариантах выполнения изобретения для профилактической пользы композиции вводят субъекту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или субъекту, сообщаемому об одном или более физиологических симптомах заболевания, хотя диагностика этого заболевания, возможно, не была сделана.

"Терапевтический эффект", как этот термин используется в настоящем документе, охватывает терапевтическое преимущество и/или профилактическое преимущество, как описано выше. Профилактический эффект включает в себя задержку или устранение возникновения заболевания или состояния, задержку или устранение возникновения симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Термин "совместное введение", "вводимый в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включает введение двух или более агентов животному, включая людей, так что оба агента и/или их метаболиты присутствуют в субъекте одновременно. Совместное вве-

дение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, так и фармацевтически приемлемые основные аддитивные соли.

"Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, но без ограничения, соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органическими кислотами, такими как, но без ограничения, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактарная кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутарная кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, палмовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иначе нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамина, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, обладающему способностью ингибировать биологическую функцию (например, активность, экспрессию, связывание, взаимодействие белок-белок) целевого белка (например, менина, MLL1, MLL2 и/или слитого белка MLL). Соответственно, термины "антагонист" и "ингибитор" определяются в контексте биологической роли целевого белка. Хотя предпочтительные антагонисты в настоящем документе специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые ингибируют биологическую активность белка-мишени, взаимодействуя с другими членами пути передачи сигнала, в котором целевой белок является участником, также специально включены в это определение. Предпочтительная биологическая активность, ингибируемая антагонистом, связана с развитием, ростом или распространением опухоли.

Используемый в настоящем документе термин "агонист" относится к соединению, обладающему способностью инициировать или усиливать биологическую функцию белка-мишени, будь то путем ингибирования активности или экспрессии целевого белка. Соответственно, термин "агонист" определяется в контексте биологической роли целевого полипептида. Хотя предпочтительные агонисты в настоящем документе специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые инициируют или усиливают биологическую активность целевого полипептида, взаимодействуя с другими членами пути передачи сигнала, в котором целевой полипептид является участником, также специально включены в это определение.

Используемый в настоящем документе термин "агент" или "биологически активный агент" относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению. Неограничивающие примеры включают простую или сложную органическую или неорганическую молекулу, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, производное витамина, углевод, токсин

и химиотерапевтическое соединение. Различные соединения, например, небольшие молекулы и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды) и синтетические органические соединения могут быть синтезированы на основе различных структур ядра. Кроме того, различные природные источники могут обеспечивать соединения для скрининга, такие как растительные или животные экстракты и т.п.

"Передача сигнала" представляет собой процесс, в ходе которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри клетки, чтобы вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, отображающуюся на один и тот же путь специфической передачи сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

"Противораковый агент", "противоопухолевый агент" или "химиотерапевтический агент" относится к любому агенту, полезному при лечении неопластического состояния. Один класс противораковых агентов включает химиотерапевтические агенты. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других агентов больному раком различными способами, включая внутривенный, пероральный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрипузырный, подкожный, трансдермальный, буккальный или ингаляционный или в виде суппозитории.

Термин "пролиферация клеток" относится к феномену, при котором число клеток изменилось в результате деления. Этот термин также охватывает рост клеток, при котором морфология клеток изменилась (например, увеличилась по размеру) в соответствии с пролиферативным сигналом.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее, например человеку. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезны как в терапевтических, так и в ветеринарных применениях. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъект представляет собой млекопитающее, и в некоторых вариантах выполнения изобретения субъект представляет собой человека.

"Млекопитающее" включает людей и как ручных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и не прирученных животных, таких как из дикой природы и т.п.

"Пролекарство" предназначено для обозначения соединения, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I-VI). Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. В некоторых аспектах пролекарство представляет собой неактивное соединение при введении субъекту, но *in vivo* превращается в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение часто обеспечивает преимущества в растворимости, совместимости с тканями или замедленном высвобождении в организме млекопитающих (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), p. 79, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); H-Iguch-I, T., et al., "Pro-drugs as Novel Systems", (1987) A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), каждая из которых во всей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки. Термин "пролекарство" также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводится субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного вещества, как описано в настоящем документе, обычно получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо обычными манипуляциями, либо *in vivo* в исходное активное соединение. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркапто групп соответственно. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные гидроксифункциональной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные аминифункциональной группы в активном соединении и т.п.

Термин "*in vivo*" относится к событию, которое происходит в теле субъекта.

Термин "*in vitro*" относится к событию, которое происходит вне тела субъекта. Например, анализ *in vitro* охватывает любой анализ, проводимый вне субъекта. Анализы *in vitro* включают клеточные анализы, в которых используются живые или мертвые клетки. Анализы *in vitro* также охватывают бесклеточный анализ, в котором не используются интактные клетки.

В некоторых вариантах выполнения изобретения раскрытые в настоящем документе соединения изотопно помечаются. Изотопно меченые соединения (например, изотополог) могут иметь один или более атомов, замещенных атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Неограничивающие примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Некоторые изотопно меченые соединения, например, включающие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Для этой цели особенно полезны радиоактивные изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$  и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , с учетом легкости их включения и готовых средств обнаружения.



Эти радиоактивно меченые соединения могут быть полезны для определения или измерения эффективности соединений, характеризуя, например, сайт или способ действия или связывающую аффинность к фармакологически важному сайту действия. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может давать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или снижения дозировки и, следовательно, предпочтительнее в некоторых случаях. Замещение изотопами излучающими позитрон, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезно в исследованиях позитронной эмиссионной томографии (PET) для изучения активности рецептора субстрата. Изотопно меченые соединения обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способом, описанным в препаратах и примерах, как изложено ниже, с использованием подходящего изотопно меченого реагента вместо немеченого реагента.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии наступление обстоятельств может или не может произойти и что описание включает случаи, когда происходит событие или обстоятельство и случаи, когда это не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильная группа может или не может быть замещенной и что описание включает как замещенные арильные группы, так и арильные группы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, эксципиент, глидant, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, окрашивающее вещество, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по Контролю за Продуктами Питания и Лекарственными Средствами США как приемлемый для применения на людях или домашних животных.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определяются с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение предполагает включение всех таких возможных изомеров и их рацемических и оптически чистых форм. "Сtereoизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющих разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение относится к различным стереоизомерам и их смесям и включает "энантимеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или получены с использованием обычных методов, например хроматографической и фракционной кристаллизацией. Обычные способы получения/выделения индивидуальных энантимеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, то предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

"Таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее изобретение включает в себя таутомеры любых соединений и все таутомерные формы также должны быть включены.

Соединения.

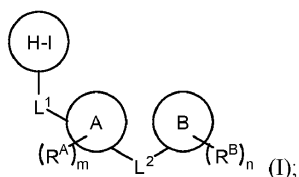
В настоящем описании представлены соединения для модуляции взаимодействия менина с белками, такими как MLL1, MLL2 и слитыми с MLL онкопротеинами. В некоторых вариантах выполнения изобретения описание относится к соединениям и способам ингибирования взаимодействия менина с его восходящими или нисходящими сигнальными молекулами, включая, но без ограничения, MLL1, MLL2 и слитые с MLL онкопротеины. Соединения по изобретению могут быть использованы в способах лечения широкого спектра видов рака и других заболеваний, связанных с одним или более MLL1, MLL2, слитыми с MLL белками и менином. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению нековалентно взаимодействует с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

Соединения по изобретению могут быть использованы в способах лечения широкого спектра заболеваний, связанных с MLL1, MLL2, слитыми с MLL белками и менином. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению нековалентно взаимодействует с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям, которые способны избирательно связываться с белком менином и/или модулировать взаимодействие менина с белком MLL (например, MLL1, MLL2, слитым с MLL белком). В некоторых вариантах выполнения соединения модулируют белок ме-

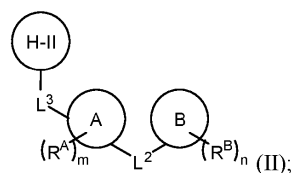
нин путем связывания или взаимодействия с одной или более аминокислотами и/или одним или более ионами металлов. Некоторые соединения могут занимать карман F9 и/или P13 на менине. Связывание этих соединений может нарушать нисходящую сигнализацию менина или MLL (неограничивающие примеры включают MLL1, MLL2 и слитые с MLL белки).

В некоторых вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы I



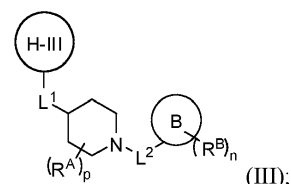
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы II



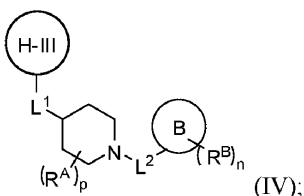
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы III



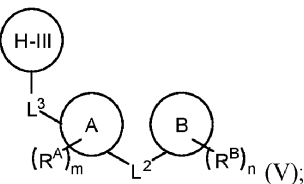
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще более предпочтительных вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы IV



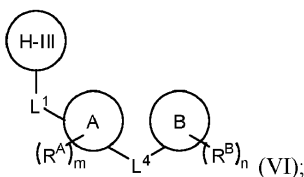
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы V



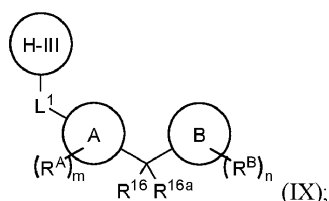
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы VI



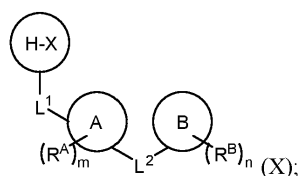
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы IX



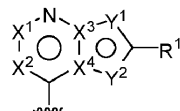
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах выполнения настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее структуру формулы X



или его фармацевтически приемлемую соль. Кольцо H-I

В соединении формулы I H-I имеет структуру



В некоторых случаях каждый из  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N. В некоторых случаях каждый из  $X^3$  и  $X^4$  независимо представляет собой C или N. В некоторых случаях каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях H-I не содержит в кольце трех или более соседних атомов N. В некоторых случаях, когда  $X^1$  представляет собой  $CR^2$ ,  $X^2$  представляет собой  $CR^2$  или N,  $X^3$  представляет собой C,  $X^4$  представляет собой C и один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой S, то другой из  $Y^1$  или  $Y^2$  представляет собой N. В некоторых случаях каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой N,  $NR^4$ , O или S.

В некоторых случаях H-I выбирается из структуры, указанной в табл. 1a. В некоторых случаях H-I не является одной или более структурами, указанными в табл. 1a.

В соединении формулы I H-I может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях H-I содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях H-I содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях H-I содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях H-I содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N. В некоторых случаях H-I содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N. В некоторых случаях H-I содержит вплоть до 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N. В некоторых случаях H-I содержит 0 или 1 кольцевой атом O. В некоторых случаях H-I содержит по меньшей мере один кольцевой атом O. В некоторых случаях H-I содержит вплоть до 1 кольцевого атома O. В некоторых случаях H-I содержит 0 или 1 кольцевой атом S. В некоторых случаях H-I содержит по меньшей мере один кольцевой атом S. В некоторых случаях H-I содержит вплоть до 1 кольцевого атома S. В некоторых случаях H-I содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях H-I содержит по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях H-I содержит вплоть до 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода.

Таблица 1a

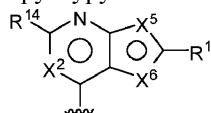
Неограничивающие примеры структур H-I

Номер H-I	Структура H-I	Номер H-I	Структура H-I
H-I		H-I-2	
H-I-3		H-I-4	
H-I-5		H-I-6	
H-I-7		H-I-8	

H-I-9		H-I-10	
H-I-11		H-I-12	
H-I-13		H-I-14	
H-I-15		H-I-16	
H-I-17		H-I-18	
H-I-19		H-I-20	
H-I-21		H-I-22	
H-I-23		H-I-24	
H-I-25		H-I-26	
H-I-27		H-I-28	
H-I-29		H-I-30	
H-I-31		H-I-32	
H-I-33		H-I-34	

Кольцо Н-II.

В соединении формулы II Н-II имеет структуру



В некоторых случаях  $X^2$  представляет собой  $CR^2$  или N. В некоторых случаях каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо

представляет собой N, NR<sup>4</sup>, O или S. В некоторых случаях по меньшей мере один из X<sup>5</sup> и X<sup>6</sup> независимо представляет собой N, NR<sup>4</sup>, O или S.

В некоторых случаях Н-II выбирается из структуры, указанной в табл. 1b. В некоторых случаях Н-II не является одной или более структурами, указанными в табл. 1b.

В соединении формулы II Н-II может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях Н-II содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-II содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-II содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-II содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-II содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-II содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-II содержит 0 или 1 кольцевой атом O. В некоторых случаях Н-II содержит по меньшей мере один кольцевой атом O. В некоторых случаях Н-II содержит вплоть до 1 кольцевого атома O. В некоторых случаях Н-II содержит 0 или 1 кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-II содержит по меньшей мере один кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-II содержит вплоть до 1 кольцевого атома S. В некоторых случаях Н-II содержит 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-II содержит по меньшей мере 5, 6, 7 или 8 атомов кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-II содержит вплоть до 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода.

Таблица 1b

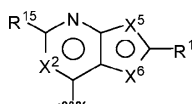
Неограничивающие примеры структур Н-II

Номер Н-II	Структура Н-II	Номер Н-II	Структура Н-II
Н-II		Н-II-2	
Н-II-3		Н-II-4	
Н-II-5		Н-II-6	
Н-II-7		Н-II-8	
Н-II-9		Н-II-10	
Н-II-11		Н-II-12	
Н-II-13		Н-II-14	
Н-II-15		Н-II-16	
Н-II-17		Н-II-18	
Н-II-19		Н-II-20	

H-II-21		H-II-22	
H-II-23		H-II-24	
H-II-25		H-II-26	
H-II-27		H-II-28	
H-II-29		H-II-30	
H-II-31		H-II-32	

Кольцо Н-III.

В соединении по любой из формул III, IV, V, VI и IX Н-III имеет структуру



В некоторых случаях  $X^2$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N. В некоторых случаях каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях по меньшей мере один из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой N,  $NR^4$ , O или S.

В некоторых случаях Н-III выбирается из структуры, указанной в табл. 1с. В некоторых случаях Н-III не является одной или более структурами, указанными в табл. 1с.

В соединении по любой из формул III, IV, V, VI и IX Н-III может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях Н-III содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-III содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-III содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-III содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых случаях Н-III содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-III содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-III содержит 0 или 1 кольцевой атом O. В некоторых случаях Н-III содержит по меньшей мере один кольцевой атом O. В некоторых случаях Н-III содержит вплоть до 1 кольцевого атома O. В некоторых случаях Н-III содержит 0 или 1 кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-III содержит по меньшей мере один кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-III содержит вплоть до 1 кольцевого атома S. В некоторых случаях Н-III содержит 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-III содержит по меньшей мере 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-III содержит вплоть до 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода.

Таблица 1с

Неограничивающие примеры структур Н-III

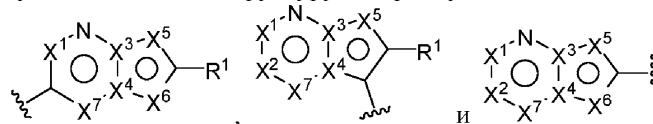
Номер Н-III	Структура Н-III	Номер Н-III	Структура Н-III
Н-III		Н-III-2	
Н-III-3		Н-III-4	
Н-III-5		Н-III-6	
Н-III-7		Н-III-8	
Н-III-9		Н-III-10	
Н-III-11		Н-III-12	



H-III-13		H-III-14	
H-III-15		H-III-16	
H-III-17		H-III-18	
H-III-19		H-III-20	
H-III-21		H-III-22	
H-III-23		H-III-24	
H-III-25		H-III-26	
H-III-27		H-III-28	
H-III-29		H-III-30	
H-III-31		H-III-32	
H-III-33			

Кольцо Н-Х.

В соединении формулы X Н-Х имеет структуру, выбранную из:



В некоторых случаях каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^7$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N. В некоторых случаях каждый из  $X^3$  и  $X^4$  независимо представляет собой C или N. В некоторых случаях каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S. В некоторых случаях Н-Х не содержит трех или более соседних кольцевых атомов N. В некоторых случаях по меньшей мере один из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой N,  $NR^4$ , O или S.

В некоторых случаях Н-Х выбирается из структуры, указанной в табл. 1d. В некоторых случаях Н-Х не является одной или более структурами, указанными в табл. 1d.

В соединении формулы X Н-Х может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях Н-Х содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-Х содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-Х содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях Н-Х содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-Х содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N.

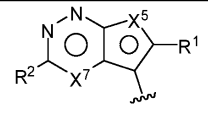
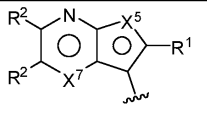
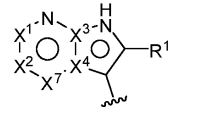
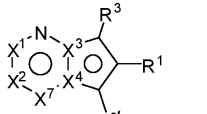
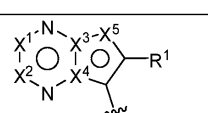
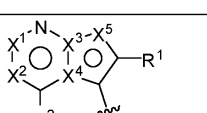
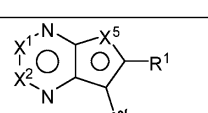
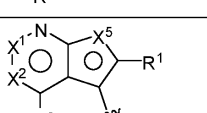
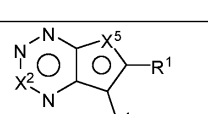
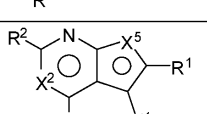
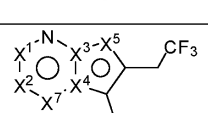
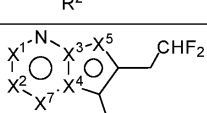
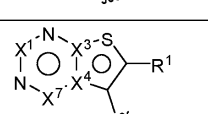
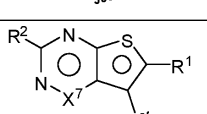
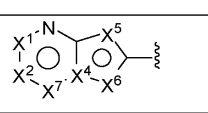
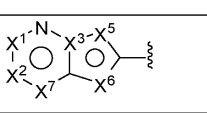
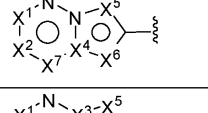
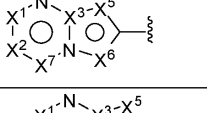
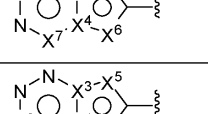
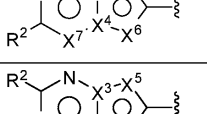
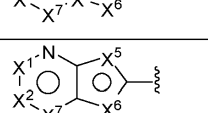
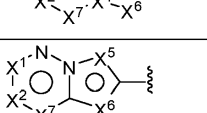


В некоторых случаях Н-Х содержит вплоть до 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов N. В некоторых случаях Н-Х содержит 0 или 1 кольцевой атом О. В некоторых случаях Н-Х содержит по меньшей мере один кольцевой атом О. В некоторых случаях Н-Х содержит вплоть до 1 кольцевого атома О. В некоторых случаях Н-Х содержит 0 или 1 кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-Х содержит по меньшей мере один кольцевой атом S. В некоторых случаях Н-Х содержит вплоть до 1 кольцевого атома S. В некоторых случаях Н-Х содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-Х содержит по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях Н-Х содержит вплоть до 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода.

Таблица 1d

Неограничивающие примеры структур Н-Х

Номер Н-Х	Структура Н-Х	Номер Н-Х	Структура Н-Х
H-X-1		H-X-2	
H-X-3		H-X-4	
H-X-5		H-X-6	
H-X-7		H-X-8	
H-X-9		H-X-10	
H-X-11		H-X-12	
H-X-13		H-X-14	
H-X-15		H-X-16	
H-X-17		H-X-18	
H-X-19		H-X-20	
H-X-21		H-X-22	
H-X-23		H-X-24	
H-X-25		H-X-26	

H-X-27		H-X-28	
H-X-29		H-X-30	
H-X-31		H-X-32	
H-X-33		H-X-34	
H-X-35		H-X-36	
H-X-37		H-X-38	
H-X-39		H-X-40	
H-X-41		H-X-42	
H-X-43		H-X-44	
H-X-45		H-X-46	
H-X-47		H-X-48	

H-X-49		H-X-50	
H-X-51		H-X-52	
H-X-53		H-X-54	
H-X-55		H-X-56	
H-X-57		H-X-58	
H-X-59		H-X-60	
H-X-61		H-X-62	
H-X-63		H-X-64	
H-X-65		H-X-66	
H-X-67		H-X-68	
H-X-69		H-X-70	
H-X-71		H-X-72	

H-X-73		H-X-74	
H-X-75		H-X-76	
H-X-77		H-X-78	
H-X-79		H-X-80	
H-X-81		H-X-82	
H-X-83		H-X-84	
H-X-85		H-X-86	
H-X-87		H-X-88	
H-X-89		H-X-90	
H-X-91			

Кольцо А.

В соединении по любой одной из формул I, II, V, VI, IX и X А может быть связью, 3-7-членным насыщенным кольцом или 3-7-членным ненасыщенным кольцом. В некоторых случаях А является ароматическим, неароматическим, насыщенным или ненасыщенным. В некоторых случаях А представляет собой арил, арилен, циклоалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкилен, гетероарил, гетероарилен или N-гетероарил. В некоторых случаях А представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. В некоторых случаях А представляет собой по меньшей мере 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. В некоторых случаях А представляет собой вплоть до 3, 4, 5, 6 или 7-членное кольцо. В некоторых случаях А представляет собой связь.

В соединении по любой одной из формул I, II, V, VI, IX и X А может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях А содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях А содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях А содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях А содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях А содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях А содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов N. В некоторых случаях А содержит 0, 1, 2 или 3 кольцевых атома O. В некоторых случаях А содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 кольцевых атома O. В некоторых случаях А содержит вплоть до 1, 2 или 3 кольцевых атомов O. В некоторых случаях А содержит 0, 1 или 2 кольцевых атомов S. В некоторых случаях А содержит по меньшей мере 1 или 2 кольцевых атомов S. В некоторых случаях А содержит вплоть до 1 или 2 кольцевых атомов S. В некоторых случаях А содержит 2, 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях А содержит по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях А содержит вплоть до 2, 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов углерода.

В соединении по любой из формул I, II, V, VI, IX и X А может быть присоединен при любом кольцевом атоме к L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> или L<sup>4</sup> (например, путем замены водорода, связанного с кольцевым атомом, на связь с L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> или L<sup>4</sup>). В некоторых случаях А присоединен при одном кольцевом атоме к двум груп-

пам, состоящим из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  или  $L^4$ . В некоторых случаях А присоединен при разных кольцевых атомах к двум группам, состоящим из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  или  $L^4$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом гетероатоме к  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и/или  $L^4$ . В некоторых случаях кольцевой гетероатом представляет собой N. В некоторых случаях А присоединен при кольцевом атоме углерода к  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и/или  $L^4$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом гетероатоме к одному из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$  и при кольцевом углероде к другому из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  и  $L^4$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 к  $L^1$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 к  $L^2$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 к  $L^3$ . В некоторых случаях А присоединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 к  $L^4$ .













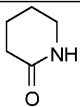
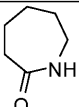


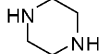

В соединении любой одной из формул I, II, V, VI, IX и X А может быть необязательно замещен одной или более группами  $R^A$  (например, заменой водорода, связанного с кольцевым атомом, на связь с  $R^A$ ). А может быть необязательно замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 группами  $R^A$ . А может быть необязательно замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 группами  $R^A$ . А может быть необязательно замещен вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 группами  $R^A$ . В некоторых случаях А не замещен. В некоторых случаях А необязательно замещен m группами  $R^A$ . В некоторых случаях m представляет собой целое число от 0 до 12. В некоторых случаях m представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых случаях m по меньшей мере 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых случаях m представляет собой вплоть до 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12. В некоторых случаях А необязательно замещен p группами  $R^A$ . В некоторых случаях p представляет собой целое число от 0 до 9. В некоторых случаях p представляет собой целое число от 1 до 9. В некоторых случаях p представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9. В некоторых случаях p представляет собой по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9. В некоторых случаях p представляет собой вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.



































В некоторых случаях  $R^A$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, аминоксигруппы, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоксигруппы, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино. Группа  $R^A$  может быть присоединена к любому кольцевому атому А. В некоторых случаях группа  $R^A$  присоединена к кольцевому углероду в А. В некоторых случаях группа  $R^A$  присоединена к кольцевому гетероатому в А. В некоторых случаях группа  $R^A$  присоединена к кольцевому атому в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 в А. В некоторых случаях две группы  $R^A$  могут быть присоединены к одному и тому же кольцевому атому в А. В некоторых случаях только одна группа  $R^A$  может быть присоединена к каждому кольцевому атому в А. В некоторых случаях две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых случаях две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно быть алкиленом, алкиленкарбонилем, алкениленом, алкениленкарбонилем, ариленом, гетероалкиленом, гетероалкиленкарбонилем, гетероариленом, гетероариленкарбонилем, гетероциклилалкиленом или гетероциклилалкиленкарбонилем.

В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, II, V, VI, IX и X А выбирается из структуры кольца А, указанной в табл. 2. В некоторых случаях А выбирается из от А-1 до А-101 и любой их комбинации. В некоторых случаях А выбирается из от А-1 до А-18, от А-40 до А-42, А-44, от А-50 до А-57, от А-78 до А-87, А-90, А-92, от А-95 до А-101 и любой их комбинации. В некоторых случаях А не представляет собой одну или более структуры кольца А, указанную в табл. 2. В некоторых случаях А не представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 структур кольца А, выбранных из группы, состоящей из структур кольца А А-7, А-8, А-9, А-10, А-16, А-17 и А-18. В некоторых случаях структура кольца А в табл. 2 может содержать одну или несколько групп  $R^A$  и может быть необязательно замещена одной или более дополнительными группами  $R^A$ .





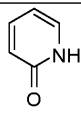

















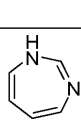
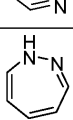

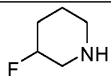
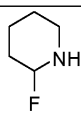
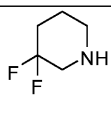
Таблица 2

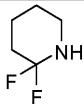




















Неограничивающие примеры структур кольца А

Номер Кольца А	Структура Кольца А	Номер Кольца А	Структура Кольца А
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	

A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	



A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	

A-81		A-82	
A-83		A-84	
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101			

$L^1, L^2, L^3, L^4$  и  $L^5$ .

В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, III, IV, VI, IX и X  $L^1$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил. В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, II, III, IV, V и X  $L^2$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил. В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул II и V  $L^3$  представляет собой карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил. В некоторых случаях для соединения по формуле VI  $L^4$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил. В некоторых случаях  $L^4$  не представляет собой  $C_1$  алкилен. В некоторых случаях алкилен представляет собой  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$  или  $C_{12}$  алкилен. В некоторых случаях алкилен представляет собой вплоть до  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$  или  $C_{12}$  алкилен. В некоторых случаях алкилен представляет собой по меньшей мере  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$  или  $C_{12}$  алкилен. В некоторых случаях алкилен содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода в цепи. В некоторых случаях алкилен содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода в цепи. В некоторых случаях алкилен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода в цепи. В некоторых случаях алкилен содержит 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных и/или тройных связей. В некоторых случаях алкилен содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных и/или тройных связей. В некоторых случаях алкилен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных и/или тройных связей. В некоторых случаях алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную или двойную связь и к радикальной группе через одинарную или двойную связь. В некоторых случаях алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В некоторых случаях точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся через один углерод

или любые два углерода внутри цепи. В некоторых случаях точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть через один углерод внутри цепи. В некоторых случаях точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть через любые два атома углерода внутри цепи. В некоторых случаях алкенилен содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных связей. В некоторых случаях алкенилен содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных связей. В некоторых случаях алкенилен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 двойных связей. В некоторых случаях гетероалкилен содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 гетероатомов в цепи. В некоторых случаях гетероалкилен содержит вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 гетероатомов в цепи. В некоторых случаях гетероалкилен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 гетероатомов в цепи. В некоторых случаях гетероатом или гетероатомы находятся внутри алкиленовой цепи. В некоторых случаях гетероатом или гетероатомы представляют собой один или два конца алкилена и соединяют алкилен с остальной частью молекулы и/или с радикальной группой.

В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  и  $L^5$ , когда они присутствуют, каждый независимо, выбираются из связи, -O-, -S-,  $-N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})CH_2$ -,  $-C(O)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-OC(O)$ -,  $-OC(O)O$ -,  $-C(O)N(R^{51})$ -,  $-C(O)N(R^{51})C(O)$ -,  $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})C(O)$ -,  $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})$ -,  $N(R^{51})C(O)O$ -,  $-OC(O)N(R^{51})$ -,  $-C(NR^{51})$ -,  $-N(R^{51})C(NR^{51})$ -,  $-C(NR^{51})N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-OS(O)$ -,  $-S(O)O$ -,  $-S(O)$ -,  $-OS(O)_2$ -,  $-S(O)_2O$ -,  $-N(R^{51})S(O)_2$ -,  $-S(O)_2N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})S(O)$ -,  $-S(O)N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})$ -,  $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})$ -, алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^{50}$ , где две группы  $R^{50}$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  и  $L^5$ , могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо;

$R^{50}$  независимо выбирается, в каждом случае, из галогена,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-OR^{52}$ -,  $-SR^{52}$ -,  $-N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{53}R^{54}$ -,  $-S(=O)R^{52}$ -,  $-S(=O)_2R^{52}$ -,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)R^{52}$ -,  $-OC(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)N(R^{52})_2$ -,  $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-P(O)(OR^{52})_2$ -,  $-P(O)(R^{52})_2$ -,  $=O$ -,  $=S$ -,  $=N(R^{52})$ ;

$C_{1-10}$ алкила,  $C_{2-10}$ алкенила и  $C_{2-20}$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-OR^{52}$ -,  $-SR^{52}$ -,  $-N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{53}R^{54}$ -,  $-S(=O)R^{52}$ -,  $-S(=O)_2R^{52}$ -,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)R^{52}$ -,  $-OC(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)N(R^{52})_2$ -,  $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-P(O)(OR^{52})_2$ -,  $-P(O)(R^{52})_2$ -,  $=O$ -,  $=S$ -,  $=N(R^{52})$ ,  $C_{3-12}$ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

$C_{3-12}$ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, где каждый  $C_{3-12}$ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в  $R^{50}$  независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-OR^{52}$ -,  $-SR^{52}$ -,  $-N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{53}R^{54}$ -,  $-S(=O)R^{52}$ -,  $-S(=O)_2R^{52}$ -,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)R^{52}$ -,  $-OC(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)N(R^{52})_2$ -,  $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-P(O)(OR^{52})_2$ -,  $-P(O)(R^{52})_2$ -,  $=O$ -,  $=S$ -,  $=N(R^{52})$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

$R^{51}$  независимо выбирается, в каждом случае из водорода,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$  и  $-C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-OR^{52}$ -,  $-SR^{52}$ -,  $-N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{53}R^{54}$ -,  $-S(=O)R^{52}$ -,  $-S(=O)_2R^{52}$ -,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)R^{52}$ -,  $-OC(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)N(R^{52})_2$ -,  $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-P(O)(OR^{52})_2$ -,  $-P(O)(R^{52})_2$ -,  $=O$ -,  $=S$ -,  $=N(R^{52})$ ,  $C_{3-12}$ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

$C_{3-12}$ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, где каждый  $C_{3-12}$ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в  $R^{51}$  независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-OR^{52}$ -,  $-SR^{52}$ -,  $-N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{53}R^{54}$ -,  $-S(=O)R^{52}$ -,  $-S(=O)_2R^{52}$ -,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)R^{52}$ -,  $-C(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)R^{52}$ -,  $-OC(O)OR^{52}$ -,  $-OC(O)N(R^{52})_2$ -,  $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ -,  $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-C(O)N(R^{52})_2$ -,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ -,  $-P(O)(OR^{52})_2$ -,  $-P(O)(R^{52})_2$ -,  $=O$ -,  $=S$ -,  $=N(R^{52})$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила;

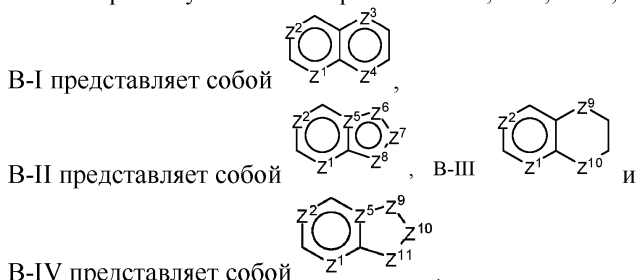
$R^{52}$  независимо выбирается, в каждом случае из водорода и  $C_{1-20}$ алкила,  $C_{2-20}$ алкенила,  $C_{2-20}$ алкинила, 1-6-членного гетероалкила,  $C_{3-12}$ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном,  $-CN$ -,  $-NO_2$ -,  $-NH_2$ -,  $-NHCH_3$ -,  $-NHCH_2CH_3$ -,  $=O$ -,  $-OH$ -,  $-OCH_3$ -,  $-OCH_2CH_3$ -,  $C_{3-12}$ карбоциклом и 3-6-членным гетероциклом; и

$R^{53}$  и  $R^{54}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^{50}$ .

Кольцо В.

В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В является моноциклическим или бициклическим (например, два конденсированных кольца). В некоторых случаях В представляет собой бициклическую кольцевую систему, содержащую 6-членное кольцо. В некоторых случаях В представляет собой бициклическую кольцевую систему, содержащую 6-членное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом. В некоторых случаях В представляет собой бициклическую кольцевую систему, содержащую 6-членное кольцо, конденсированное с 6-членным кольцом. В некоторых случаях одно или два кольца в В являются ароматическими, неароматическими, насыщенными или ненасыщенными. В некоторых случаях одно или два кольца в В представляют собой арил, арилен, циклоалкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероарил, гетероарилен или N-гетероарил.

В некоторых случаях В выбирается из В-I, В-II, В-III, В-IV и любой их комбинации, где

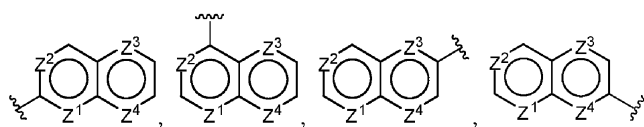


В некоторых случаях каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ . В некоторых случаях  $Z^5$  представляет собой C или N. В некоторых случаях каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S. В некоторых случаях каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S.

В соединении по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV может содержать один или более гетероатомов. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит 0, 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит вплоть до 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых гетероатомов. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атомов N в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 атомов N в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит вплоть до 1, 2, 3 или 4 атомов N в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит 0, 1 или 2 атомов O в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит по меньшей мере 1 или 2 атомов O в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит вплоть до 1 или 2 атомов O в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит 0, 1 или 2 атомов S в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит по меньшей мере 1 или 2 атома S в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит вплоть до 1 или 2 атомов S в кольце. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов углерода. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV содержит вплоть до 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов углерода.

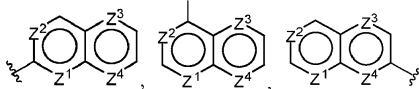
В соединении по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV может быть соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$  или  $L^4$  (например, путем замены водорода, связанного с кольцевым атомом, на связь с  $L^2$  или  $L^4$ ). В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях кольцевой гетероатом представляет собой N. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме углерода с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме ароматического кольца с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме неароматического кольца с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме 6-членного кольца с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме 5-членного кольца с  $L^2$  или  $L^4$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме бензольного кольца. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме небензольного кольца. В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 с  $L^2$ . В некоторых случаях В или любой из В-I, В-II, В-III и В-IV соединен при кольцевом атоме в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 с  $L^4$ .

В некоторых случаях для соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В-I или любой один из от В-I-2 до В-I<sub>20</sub> соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положении, выбранном из группы, состоящей из



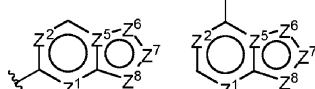
и любой их комбинации.

В некоторых случаях В-I или любой один из от В-I-2 до В-I-24 соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положении,



выбранном из группы, состоящей из

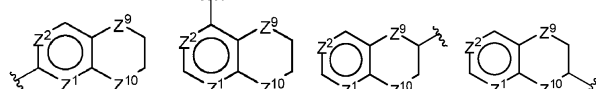
В некоторых случаях В-II или любой один из от В-II-2 до В-II-52 соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положении,



выбранном из группы, состоящей из

и любой их комбинации.

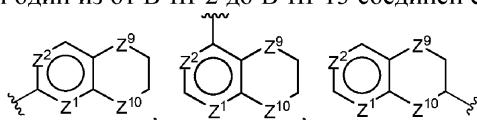
В некоторых случаях В-III или любой один из от В-III-2 до В-III-12 соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положе-



нии, выбранном из группы, состоящей из

и любой их комбинации.

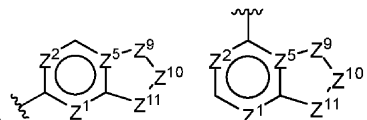
В некоторых случаях В-III или любой один из от В-III-2 до В-III-13 соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положе-



нии, выбранном из группы, состоящей из

и любой их комбинации.

В некоторых случаях В-IV или любой один из от В-IV-2 до В-IV-27 соединен с  $L^2$  или  $L^4$  в положе-



нии, выбранном из группы, состоящей из

и любой их комбинации.

В соединении по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В может быть необязательно замещен одной или более группами  $R^B$  (например, путем замены водорода, присоединенного к кольцевому атому, на связь с  $R^B$ ). В может быть необязательно замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами  $R^B$ . В может быть необязательно замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами  $R^B$ . В может быть необязательно замещен вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами  $R^B$ . В некоторых случаях В не замещен. В некоторых случаях В необязательно замещен n группами  $R^B$ . В некоторых случаях n представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых случаях n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях n представляет собой по меньшей мере 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях n представляет собой вплоть до 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых случаях  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклического, гетероциклического, гетероциклического, гетероциклического, гетероциклического, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероариалкила, гетероарилокси, гетероариалкилокси, гетероариламино и гетероариалкиламино. Группа  $R^B$  может быть присоединена к любому кольцевому атому в В. В некоторых случаях группа  $R^B$  присоединена к кольцевому атому углерода в В. В некоторых случаях группа  $R^B$  присоединена к кольцевому гетероатому в В. В некоторых случаях группа  $R^B$  присоединена к кольцевому атому в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 в В. В некоторых случаях две группы  $R^B$  могут быть присоединены к одному и тому же кольцевому атому в В. В некоторых случаях только одна группа  $R^B$  может быть присоединена к каждому кольцевому атому в В. В некоторых случаях две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых случаях две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно быть алкиленом, алкиленкарбонилем, алкениленом, алкениленкарбонилем, ариленом, гетероалкиленом, гетероалкиленкарбонилем, гетероариленом, гетероариленкарбонилем, гетероциклическим алкиленом или гетероциклическим алкиленкарбонилем.

В некоторых случаях для соединения по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X В выбирается из структуры кольца В, указанной в табл. 3. В некоторых случаях В выбирается из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV, от В-IV-2 до В-IV-27 и любой их комбинации. В некоторых случаях В не является одной или более структурами кольца В, указанными в табл. 3. В некоторых случаях В не представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 структур кольца В, выбран-

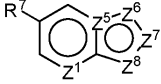
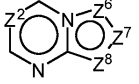
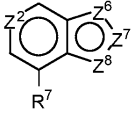
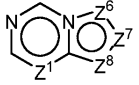
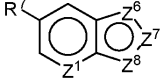
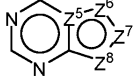
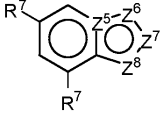
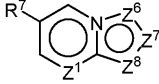
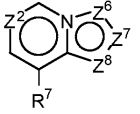
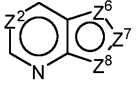
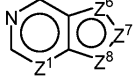
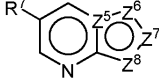
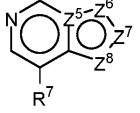

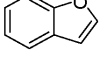

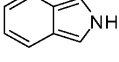

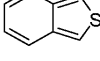

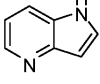

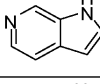

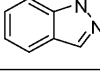

ных из В-II-20, В-II-27, В-II-28, В-II- 29, В-II-30, В-II-38, В-II-52 и В-III-13.

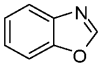

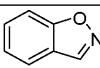

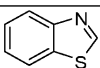

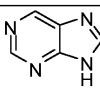

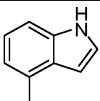
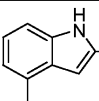
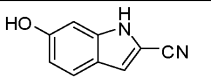
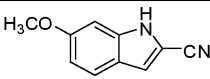
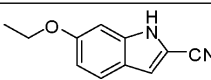
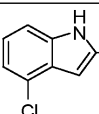
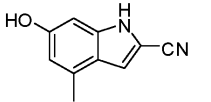
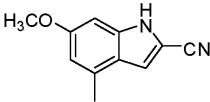
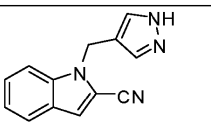
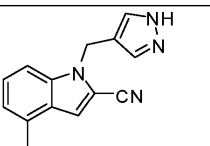
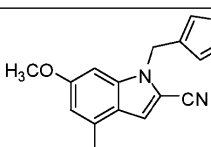
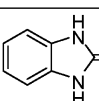
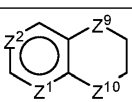
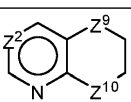
В некоторых случаях структура кольца В в табл. 3 может содержать одну или несколько групп R<sup>B</sup> и может быть необязательно замещена одной или более дополнительными группами R<sup>B</sup>.

Таблица 3

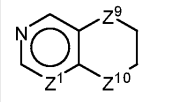
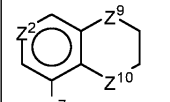
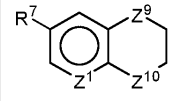
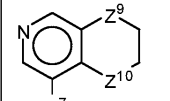
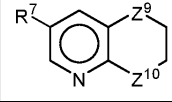
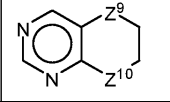
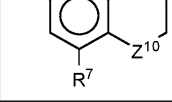
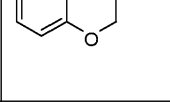
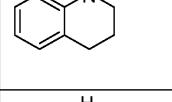
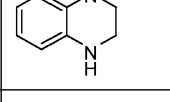
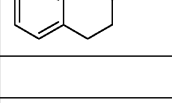
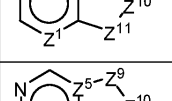
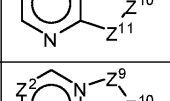
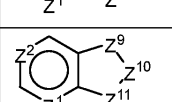
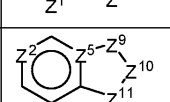
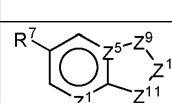
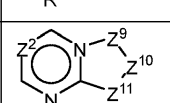
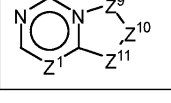
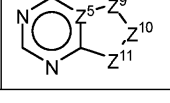


Неограничивающие примеры структур кольца В

Номер Кольца В	Структура Кольца В	Номер Кольца В	Структура Кольца В
B-I		B-I-2	
B-I-3		B-I-4	
B-I-5		B-I-6	
B-I-7		B-I-8	
B-I-9		B-I-10	
B-I-11		B-I-12	
B-I-13		B-I-14	
B-I-15		B-I-16	
B-I-17		B-I-18	
B-I-19		B-I-20	
B-I-21		B-I-22	
B-I-23		B-I-24	
B-II		B-II-2	
B-II-3		B-II-4	
B-II-5		B-II-6	

B-II-7		B-II-8	
B-II-9		B-II-10	
B-II-11		B-II-12	
B-II-13		B-II-14	
B-II-15		B-II-16	
B-II-17		B-II-18	
B-II-19		B-II-20	
B-II-21		B-II-22	
B-II-23		B-II-24	
B-II-25		B-II-26	
B-II-27		B-II-28	
B-II-29		B-II-30	
B-II-31		B-II-32	

B-II-33		B-II-34	
B-II-35		B-II-36	
B-II-37		B-II-38	
B-II-39		B-II-40	
B-II-41		B-II-42	
B-II-43		B-II-44	
B-II-45		B-II-46	
B-II-47		B-II-48	
B-II-49		B-II-50	
B-II-51		B-II-52	
B-III		B-III-2	

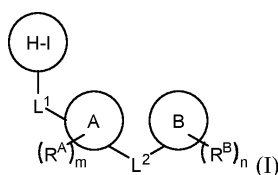


B-III-3		B-III-4	
B-III-5		B-III-6	
B-III-7		B-III-8	
B-III-9		B-III-10	
B-III-11		B-III-12	
B-III-13			
B-IV		B-IV-2	
B-IV-3		B-IV-4	
B-IV-5		B-IV-6	
B-IV-7		B-IV-8	
B-IV-9		B-IV-10	

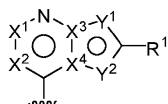
B-IV-11		B-IV-12	
B-IV-13		B-IV-14	
B-IV-15		B-IV-16	
B-IV-17		B-IV-18	
B-IV-19		B-IV-20	
B-IV-21		B-IV-22	
B-IV-23		B-IV-24	
B-IV-25		B-IV-26	
B-IV-27			

Соединения формулы I.

В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы



или его фармацевтически приемлемой соли,



где H-I представляет собой

каждый из  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N;

каждый из  $X^3$  и  $X^4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;

при условии что, когда  $X^1$  представляет собой  $CR^2$ ,  $X^2$  представляет собой  $CR^2$  или N,  $X^3$  представляет собой C,  $X^4$  представляет собой C и один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой S, то другой из  $Y^1$  или  $Y^2$  представляет собой N;

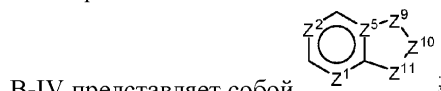
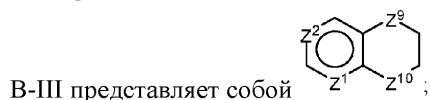
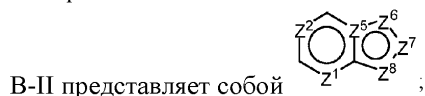
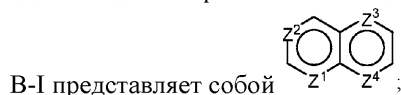
каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $NR^6SO_2-$ , алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 12;

B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;

где В соединен при любом кольцевом атоме с L<sup>2</sup>;



В-IV представляет собой каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> независимо представляет собой CR<sup>7</sup>, N или NR<sup>9</sup>;

Z<sup>5</sup> представляет собой C или N;

каждый из Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup> и Z<sup>8</sup> независимо представляет собой CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O или S;

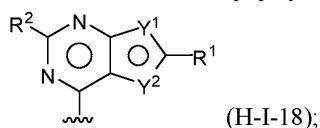
каждый из Z<sup>9</sup>, Z<sup>10</sup> и Z<sup>11</sup> независимо представляет собой CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>, O или S;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup>, в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино; и

каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup>, в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы R<sup>A</sup> или две группы R<sup>B</sup>, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы I имеет H-I, выбранный из одного из от H-I-2 до H-I-34 в табл. 1a. В частности, H-I может быть выбран из H-I-18 и H-I-20. В некоторых вариантах выполнения изобретения H-I в соединении формулы I представлен формулой H-I-18:



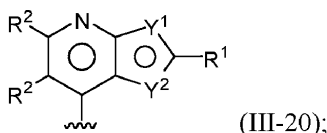
где R<sup>1</sup> выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

R<sup>2</sup> выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino;

каждый из Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> независимо выбирается из CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup> и O.

Один из Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> может необязательно выбираться из S, если другой из Y<sup>1</sup> или Y<sup>2</sup> представляет собой N. В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляет собой O или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения H-I соединения формулы I представлен формулой H-I-20



где R<sup>1</sup> выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

кила;

$R^2$ , в каждом случае, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила и amino;

каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$  и O.

Один из  $Y^1$  и  $Y^2$  может необязательно выбираться из S, если другой из  $Y^1$  или  $Y^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из от H-I-2 до H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20,  $R^1$  в соединении формулы I может быть выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из H-I-2 в H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20,  $R^2$  в соединении формулы I может быть, в каждом случае, выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила и amino.

В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из от H-I-2 до H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20,  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена, такого как  $-NR^5$ -, где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из от H-I-2 до H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20, кольцо A может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как 5-6-членное кольцо, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, от A-40 до A-42, A-44, от A-50 до A-57, от A-78 до A-87, A-90, A-92 и от A-95 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-9, от A-11 до A-13, от A-15 до A-17, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и никаких других гетероатомов в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при одном и том же кольцевом атоме с  $L^1$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при различных кольцевых атомах с  $L^1$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^1$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом углероде с  $L^1$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из от H-I-2 до H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила, а именно из  $C_1$ - $C_4$ -алкилена. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена.

В некоторых случаях, когда H-I в формуле I выбирается из одного из от H-I-2 до H-I-34, такого как H-I-18 и H-I-20, кольцо B может быть выбрано из B-I, от B-I-2 до B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, а именно из индола, бензимидазола, бензоксазола и имидазопиридина. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы O и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таким как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таким как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алки-

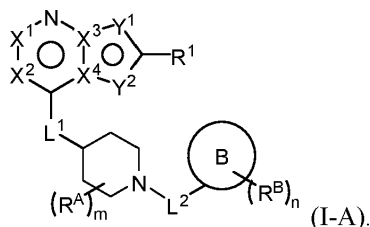
ламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы R<sup>B</sup>, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда Н-1 в формуле I выбирается из одного от Н-1-2 до Н-1-34, такого как Н-1-18 и Н-1-20, каждый из R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, в каждом случае независимо, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

В некоторых случаях, когда Н-1 в формуле I выбирается из одного от Н-1-2 до Н-1-34, такого как Н-1-18 и Н-1-20, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

В конкретных вариантах выполнения изобретения H-I в формуле I выбирается из H-I-18 и H-I-20; R<sup>1</sup> выбирается из алкила и галогеналкила; L<sup>1</sup> выбирается из O, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)- и -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, а именно из O и -NR<sup>5</sup>-; A выбирается из 5- или 6-членного кольца, а именно из циклоалкильного и гетероциклического кольца; L<sup>2</sup> выбирается из -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенилена и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-гетероалкилена; и B выбирается из B-I, от B-I-2 до B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, а именно из индола, бензимидазола, бензоксазола и имидазопиридина.

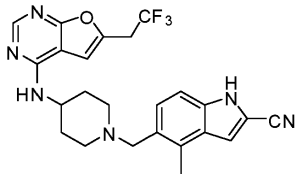
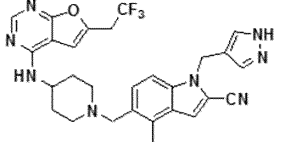
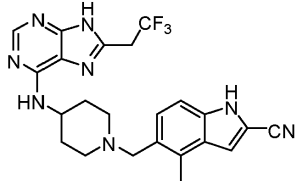
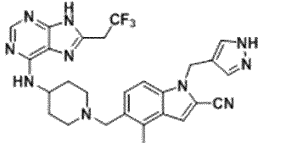
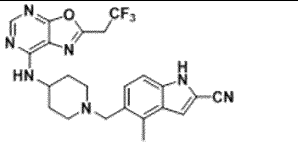
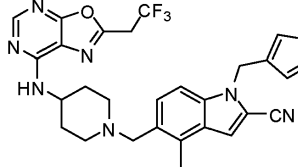
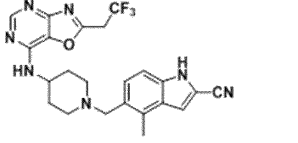
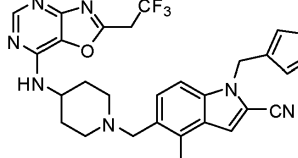
В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы I имеет структуру формулы I-A



Соединение формулы I может быть выбрано из любого одного из соединений от I-1 до I-14, указанных в табл. 4а. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы I отличается от структур, указанных в табл. 4а.

Таблица 4а

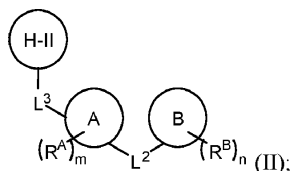
Примеры соединений формулы I

Номер Соединения	Структура
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

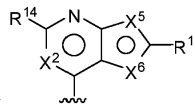
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

Соединения формулы II.

В других вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы II



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-II представляет собой

$X^2$  представляет собой  $CR^2$  или N;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;

$L^3$  представляет собой карбонил, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ , алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

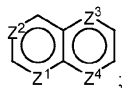
$L^2$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ , алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо;

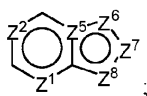
m представляет собой целое число от 0 до 12;

B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;

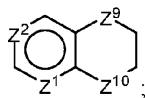
где B соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$ ;



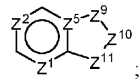
B-I представляет собой



В-II представляет собой



В-III представляет собой



В-IV представляет собой

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S;

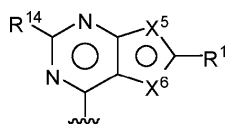
n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино или гетероарилалкиламино;

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино или гетероарилалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо; и

$R^{14}$  представляет собой галоген, гидроксил, amino, циано, диалкилфосфиноксид, оксо, карбоксил, амидо, ацил, алкил, циклоалкил, гетероалкил, галогеналкил, aminoалкил, гидроксиалкил, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкил, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арил, аралкил, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино или гетероарилалкиламино.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II имеет Н-II, выбранный из одного из от Н-II-2 до Н-II-32 в табл. 1b. В частности, Н-II может быть выбран из Н-II-2 и Н-II-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-II в соединении формулы II представлен формулой Н-II-2



(Н-II-2);

где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

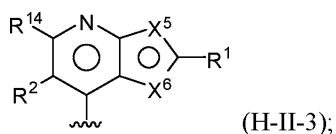
$R^{14}$  выбирается из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из галогена, гидроксила, алкокси, алкиламино, amino, циано, амидо, алкила, гетероалкила и галогеналкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.



В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-II в соединении формулы II представлен формулой Н-II-3



где  $R^1$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{14}$  выбирается из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из галогена, гидроксила, алкокси, алкиламино, amino, циано, амидо, алкила, гетероалкила и галогеналкила;

$R^2$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3,  $R^1$  в соединении формулы II может быть выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3,  $R^2$  в соединении формулы II может быть, в каждом случае, выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3,  $R^{14}$  в соединении формулы II может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из галогена, гидроксила, алкокси, алкиламино, amino, циано, амидо, алкила, гетероалкила и галогеналкила.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3,  $L^3$  может быть выбран из карбонила, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^3$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5-$ , где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3, кольцо А может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как из 5-6-членное кольцо, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения А представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения А выбирается из от А-1 до А-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения А выбирается из от А-1 до А-18, от А-40- до А-42, А-44, от А-50 до А-57, от А-78 до А-87, А-90, А-92 и от А-95 до А-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения А выбирается из от А-1 до А-18, А-41, А-44, А-57 и от А-78 до А-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения А выбирается из от А-1 до А-4, от А-6 до А-9, от А-11 до А-13, от А-15 до А-17, А-41, А-44, А-57 и от А-78 до А-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения А содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения А содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и никаких других кольцевых гетероатомов. В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при одном и том же кольцевом атоме с  $L^3$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при различных кольцевых атомах с  $L^3$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^3$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом атоме углерода с  $L^3$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонила, О, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила, а именно из  $C_1-C_4$ -алкилена. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонила, О,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена.

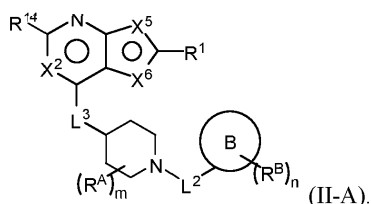
В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы О и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таким как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таким как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилакиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

В некоторых случаях, когда Н-II в формуле II выбирается из одного из от Н-II-2 до Н-II-32, такого как Н-II-2 и Н-II-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

В конкретных вариантах выполнения изобретения Н-II в формуле II выбирается из Н-II-2 и Н-II-3;  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, в каждом случае, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;  $R^{14}$  выбирается из галогена, гидроксила, алкокси, алкиламино, amino, циано, амидо, алкила, гетероалкила и галогеналкила;  $L^3$  выбирается из О,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  и  $-NR^6SO_2-$ , а именно из О и  $-NR^5-$ ; А выбирается из 5- или 6-членного кольца, а именно из циклоалкильного и гетероциклического кольца;  $L^2$  выбирается из  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена; и В выбирается из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин.

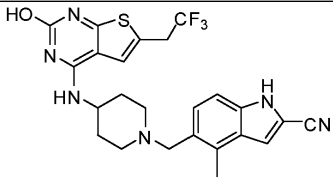
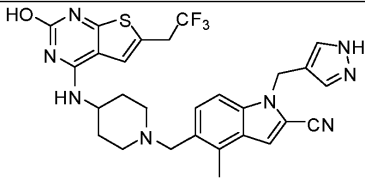
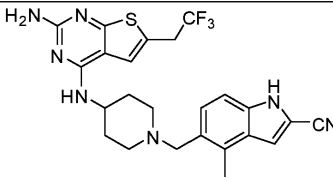
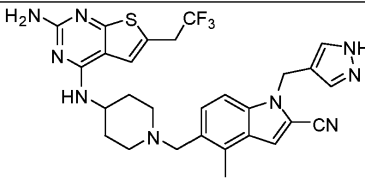
В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II имеет структуру формулы II-A

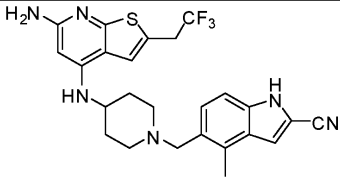
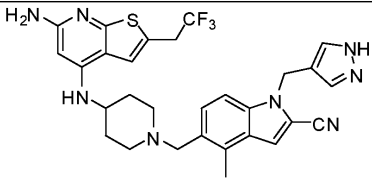
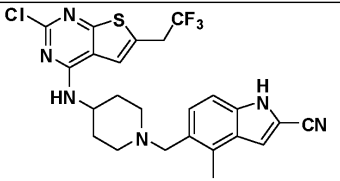
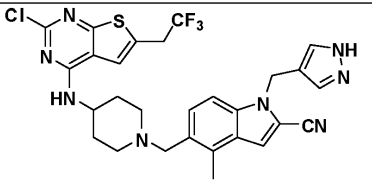
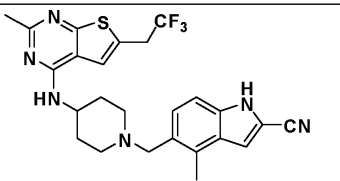
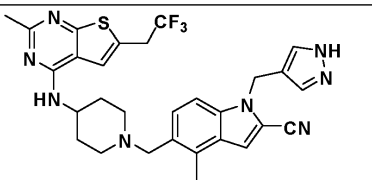
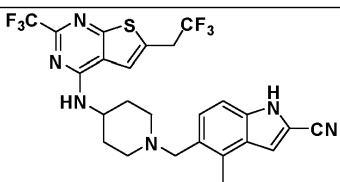


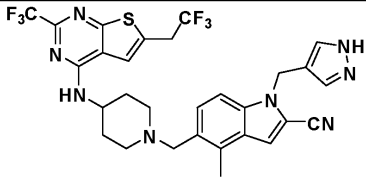
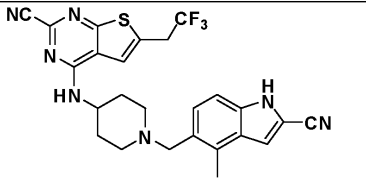
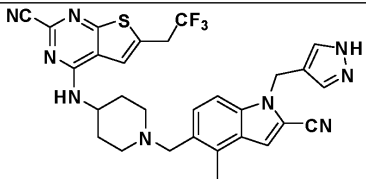
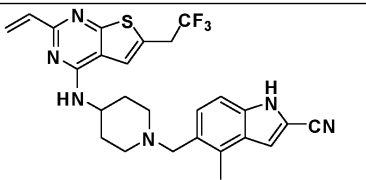
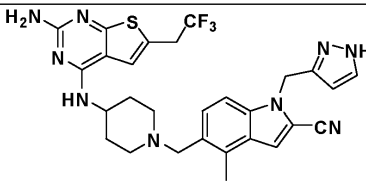
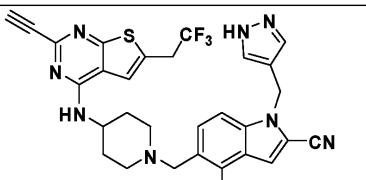
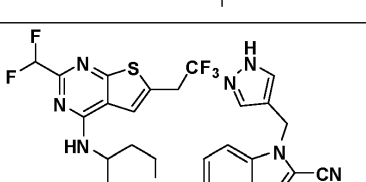
Соединение формулы II может быть выбрано из любого одного из соединений от II-1 до II-18, указанных в табл. 4b. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы II отличается от структур, указанных в табл. 4b.

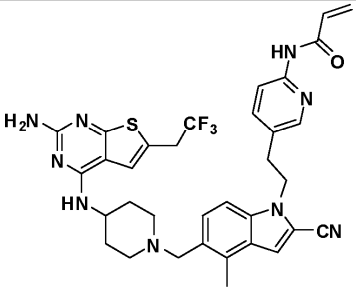
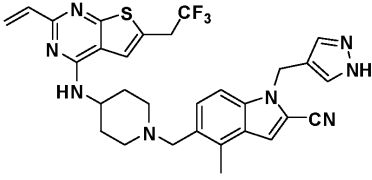
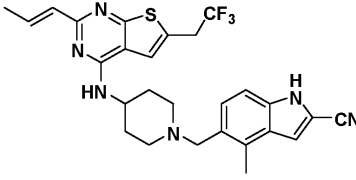
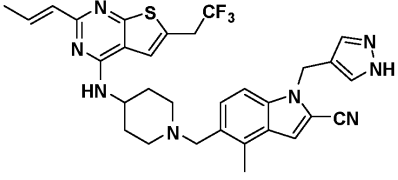
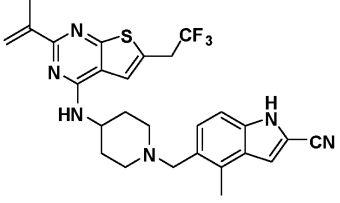
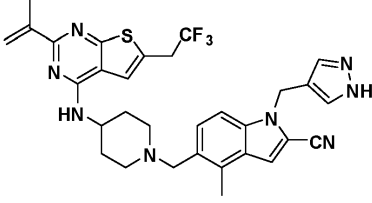
Таблица 4b

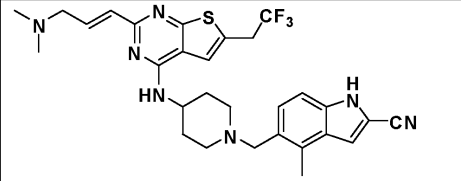
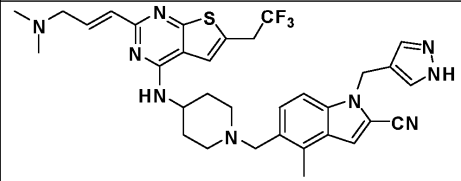
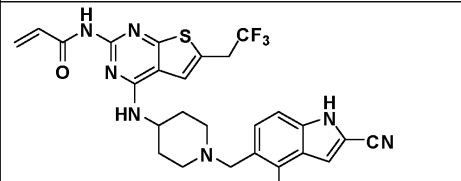
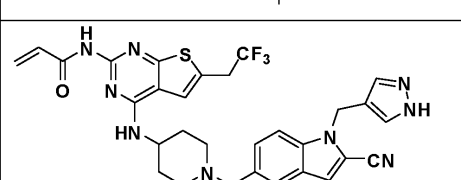
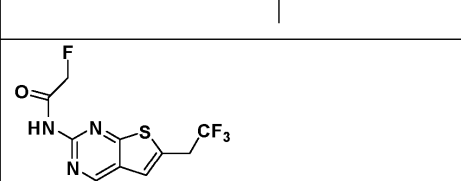
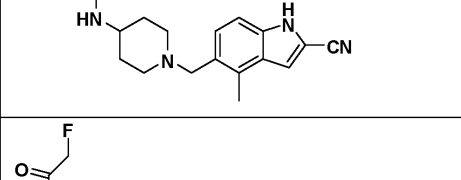
## Примеры соединений формулы II

Номер соединения	Структура	MW (вычисл.)	m/z (найденный)
II-1			
II-2			
II-3		499.55	500.2 [M+H] <sup>+</sup>
II-4		579.64	580.25 [M+H] <sup>+</sup>

II-5			
II-6			
II-7		518.98	519.2 [M+H] <sup>+</sup>
II-8			
II-9			
II-10		578.65	579.4 [M+H] <sup>+</sup>
II-11		552.52	

II-12			
II-13			
II-14		589.64	590.3 [M+H] <sup>+</sup>
II-15		510.58	511.25 [M+H] <sup>+</sup>
II-16		579.64	580.3 [M+H] <sup>+</sup>
II-17		588.65	589.4 [M+H] <sup>+</sup>
II-18		614.64	615.4 [M+H] <sup>+</sup>

II-19		673.26	337.6 [M+2] <sup>++</sup>
II-20			
II-21			
II-22			
II-23			
II-24			

II-25			
II-26			
II-27			
II-28			
II-29			
II-30			

II-31			
II-32			
II-33			

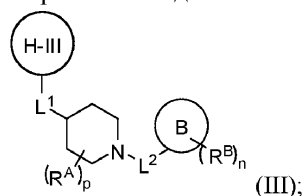
Таблица 4g

Значения IC<sub>50</sub> для ингибиторов менина формулы II

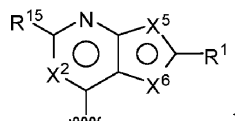
	++++ (IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM)	+++ (100 < IC <sub>50</sub> ≤ 1000 nM)	++ (1000 < IC <sub>50</sub> ≤ 10,000 nM)	+ (IC <sub>50</sub> > 10,000 nM)
<b>Menin MLL 4-43 IC<sub>50</sub> (nM)</b>	II-3, II-4, II-10	II-11, II-15, II- 16, II-19	II-14	II-7, II-17, II-18

Соединения формулы III.

В других вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы III



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-III представляет собой

X<sup>2</sup> независимо представляет собой CR<sup>2</sup> или N;

каждый из X<sup>5</sup> и X<sup>6</sup> независимо представляет собой CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O или S;

p представляет собой целое число от 1 до 9;

(i) по меньшей мере один R<sup>A</sup> присутствует при углероде в положении 2, 4 или 6 пиперидинового кольца;

(ii) по меньшей мере один R<sup>A</sup> присутствует при каждом из углеродов в положении 3 или 5 пиперидинового кольца при условии, что, когда один R<sup>A</sup> присутствует при одном из углеродов в положении 3 или 5 и по меньшей мере один R<sup>A</sup> присутствует при другом углероде в положении 3 или 5, то R<sup>A</sup> при углероде в положении 3 и R<sup>A</sup> при углероде в положении 5 не образуют вместе мостик; или

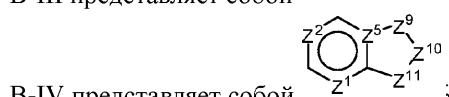
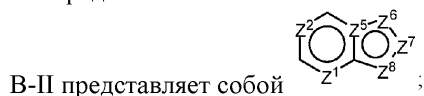
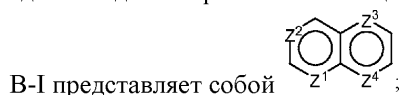
(iii) два R<sup>A</sup> присутствуют при одном из углеродов в положении 3 или 5 пиперидинового кольца при условии, что, когда один R<sup>A</sup> присутствует при одном из углеродов в положении 3 или 5 и по меньшей мере один R<sup>A</sup> присутствует при другом углероде в положении 3 или 5, то R<sup>A</sup> при углероде в положении 3 и R<sup>A</sup> при углероде в положении 5 не образуют вместе мостик;

каждый из L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо представляет собой связь, карбонил, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;



где В соединен при любом кольцевом атоме с L<sup>2</sup>;



каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> независимо представляет собой CR<sup>7</sup>, N или NR<sup>9</sup>;

Z<sup>5</sup> представляет собой C или N;

каждый из Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup> и Z<sup>8</sup> независимо представляет собой CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O или S;

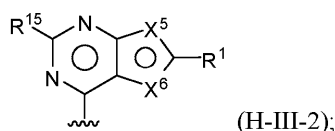
каждый из Z<sup>9</sup>, Z<sup>10</sup> и Z<sup>11</sup> независимо представляет собой CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>, O или S;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>15</sup>, в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино; и

каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup>, в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы R<sup>A</sup> или две группы R<sup>B</sup>, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы III имеет Н-III, выбранный из одного из от Н-III-2 до Н-III-33 в табл. 1с. В частности, Н-III может быть выбран из Н-III-2 и Н-III-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы III представлен формулой Н-III-2



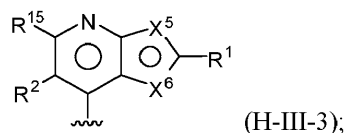
где R<sup>1</sup> выбирается из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

R<sup>15</sup> выбирается из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксидла и амина;

каждый из X<sup>5</sup> и X<sup>6</sup> независимо выбирается из CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из X<sup>5</sup> и X<sup>6</sup> представляет собой O или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы III представлен формулой Н-III-3



где R<sup>1</sup> выбирается из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и

галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла и amino;  $R^2$  выбирается из Н, галогена, гидроксидла, amino, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла, amino, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, а именно из Н-III-2 и Н-III-3,  $R^1$  в соединении формулы III может быть выбран из Н, галогена, гидроксидла, amino, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^2$  в соединении формулы III может, в каждом случае, выбираться из Н, галогена, гидроксидла, amino, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла, amino, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^{15}$  в соединении формулы III может быть выбран из Н, галогена, гидроксидла, amino, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла и amino.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонилла, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонилла,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонилла и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонилла. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонилла, O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5-$ , где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, по меньшей мере один  $R^A$  присутствует при углероде в положении 2, 4 или 6 пиперидинового кольца. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, по меньшей мере один  $R^A$  присутствует при каждом углероде в положении 3 или 5 пиперидинового кольца при условии, что, когда один  $R^A$  присутствует при одном из углеродов в положении 3 или 5 и по меньшей мере один  $R^A$  присутствует при другом из углеродов в положении 3 или 5, то  $R^A$  на углероде в положении 3 и  $R^A$  при углероде в положении 5 вместе не образуют мостик. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, два  $R^A$  присутствуют при одном из углеродов в положении 3 или 5 пиперидинового кольца при условии, что, когда один  $R^A$  присутствует при одном из углеродов в положении 3 или 5 и по меньшей мере один  $R^A$  присутствует при другом из углеродов в положении 3 или 5, то  $R^A$  при углероде в положении 3 и  $R^A$  при углероде в положении 5 вместе не образуют мостик. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^A$ , в каждом случае, может выбираться из галогена, гидроксидла, amino, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклизалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $r$  представляет собой от 1 до 3.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонилла, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонилла,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонилла и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонилла, а именно из  $C_1-C_4$ -алкилена. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонилла, O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы O и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таким как атом N в кольце. В некото-

рых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таком как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламина, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероариалкилокси, гетероариламино и гетероариалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероариалкилокси и гетероариалкиламино.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле III выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероариалкила, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероариалкила.

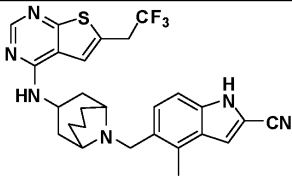
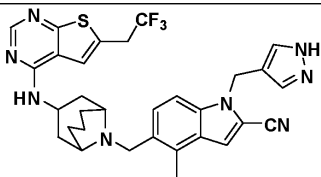
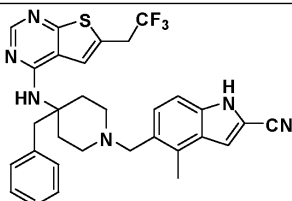
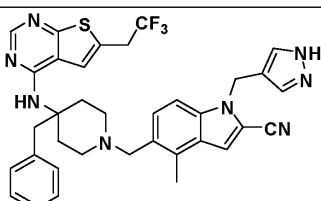
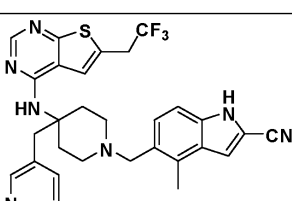
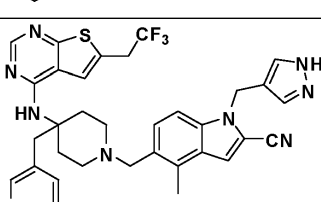
В конкретных вариантах выполнения изобретения Н-III в формуле III выбирается из Н-III-2 и Н-III-3;  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;  $R^{15}$  выбирается из Н, галогена, гидроксила или amino;  $L^1$  выбирается из О,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  и  $-NR^6SO_2-$ , а именно из О и  $-NR^5-$ ; А выбирается из 5- или 6-членного кольца, а именно из циклоалкильного и гетероциклического кольца;  $L^2$  выбирается из  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена; и В выбирается из В-I, В-I-2 в В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, а именно из индола, бензимидазола, бензоксазола и имидазопиридина.

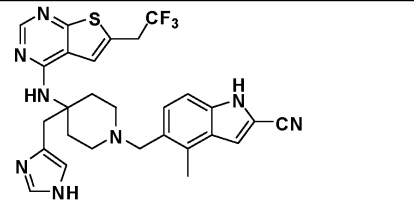
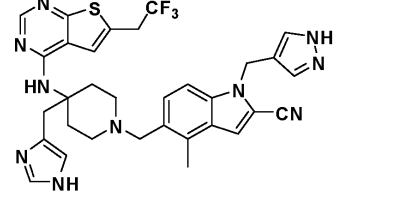
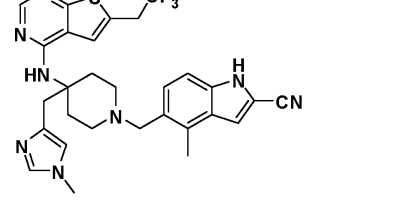
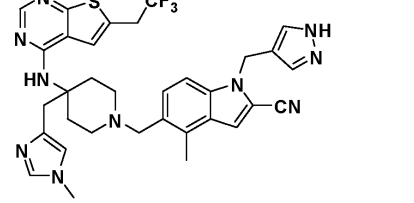
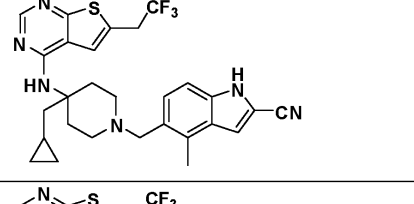
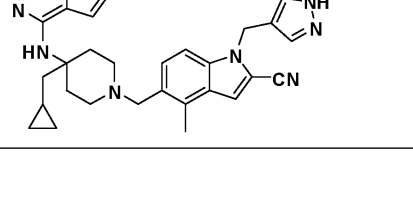
Соединение формулы III может быть выбрано из любого одного из соединений от III-1 до III-22, указанных в табл. 4с. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы III отличается от структур, указанных в табл. 4с.

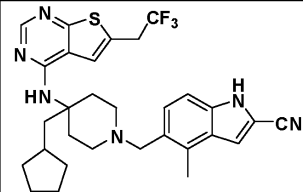
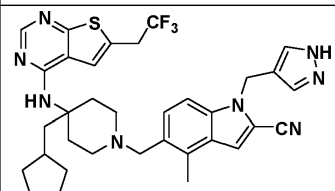
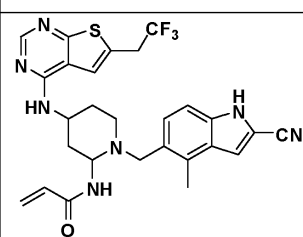
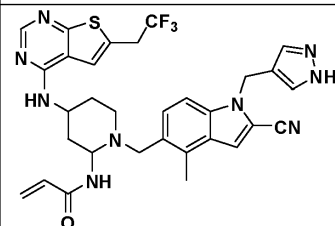
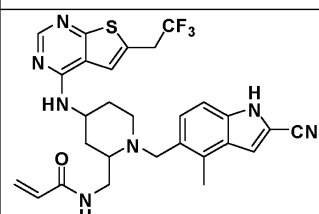
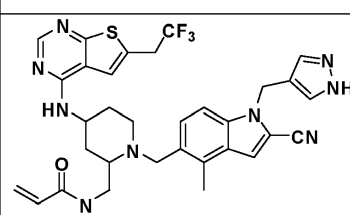
Таблица 4с

## Примеры соединений формулы III

Номер Соединения	Структура	MW (вычисл.)	m/z (найденное)
III-1			
III-2			
III-3		520.52	521.25 [M+H] <sup>+</sup>
III-4			
III-5			
III-6			
III-7			
III-8			

III-9			
III-10			
III-11			
III-12			
III-13			
III-14			

III-15			
III-16			
III-17			
III-18			
III-19			
III-20			

III-21			
III-22			
III-23			
III-24			
III-25			
III-26			

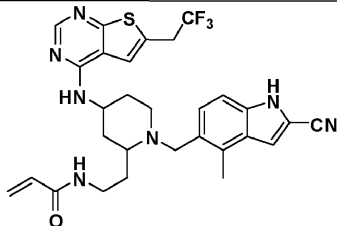
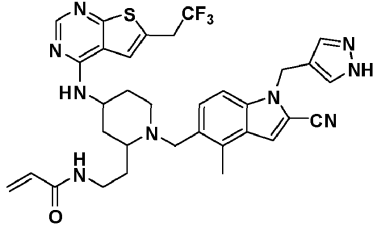
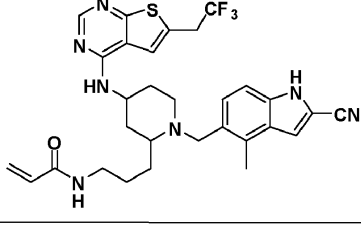
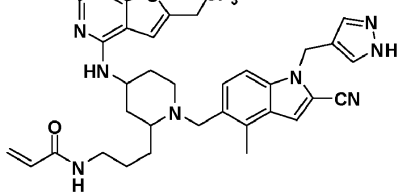
III-27			
III-28			
III-29			
III-30			

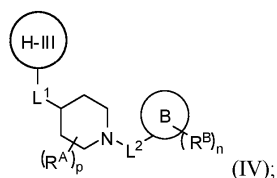
Таблица 4h

Значения  $IC_{50}$  для ингибиторов  
менина формулы III

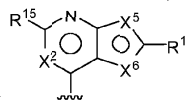
	+
	( $IC_{50} > 10,000$ nM)
<b>Menin MLL 4- 43</b>	III-3
$IC_{50}$ (nM)	

Соединения формулы IV.

В еще более предпочтительных вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы IV



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-III представляет собой

$X^2$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;

p представляет собой целое число от 0 до 9;

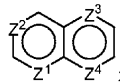
каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ , алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или



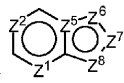
гетероалкиленкарбонил;

В выбирается из В-I, В-II, В-III и В-IV;

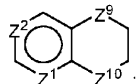
где В соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$ ;



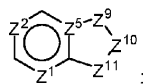
В-I представляет собой



В-II представляет собой



В-III представляет собой



В-IV представляет собой

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S;

при условии, что для В-II, когда  $Z^1$  представляет собой  $CR^7$  или N,  $Z^2$  представляет собой  $CR^7$  или N,  $Z^6$  представляет собой  $NR^9$ ,  $Z^7$  представляет собой  $CR^8$  и  $Z^8$  представляет собой  $CR^8$ , то  $Z^5$  представляет собой N;

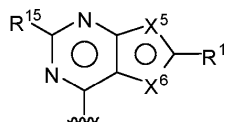
n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{15}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино;

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо; и

при условии, что соединение формулы IV не представляет собой любое одно из соединений IV-27, IV-28, IV-29, IV-30, IV-31 и IV-32, указанных в табл. 4d.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IV имеет Н-III, выбранный из одного из от Н-III-2 до Н-III-33 в табл. 1с. В частности, Н-III может быть выбран из Н-III-2 и Н-III-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы IV представлен формулой Н-III-2



(Н-III-2);

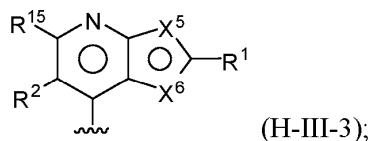
где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы IV представлен формулой Н-III-3



где  $R^1$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила и amino;

$R^2$  выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^1$  в соединении формулы IV может быть выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^2$  в соединении формулы IV может, в каждом случае, выбираться из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^{15}$  в соединении формулы IV может быть выбран из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила и amino.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5$ -, где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^A$ , в каждом случае, может выбираться из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклиалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения р представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила, такого как  $C_1$ - $C_4$ -алкилен. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-19, от В-II-21 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, при условии, что соединение формулы IV не представляет собой ни одно из соединений IV-27, IV-28, IV-29, IV-30, IV-31 и IV-32, указанных в табл. 4d. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из от В-I-2 до В-I-24, от В-II-2 до В-II-19, от В-II-21 до В-II-52, от В-III-2 до В-III-13 и от В-IV-2 до В-IV-27, при условии, что соединение формулы IV не представляет собой ни одно из соединений IV-27, IV-28, IV-29, IV-30, IV-31 и IV-32, указанных в табл. 4d. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от

В-II-2 до В-II-19, от В-II-21 до В-II-26, от В-II-31 до В-II-37, от В-II-39 до В-II-51, В-III, от В-III-2 до В-III-12, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, при условии, что В не является структурой кольца В, выбранной из группы, состоящей из структур кольца В В-II-20, В-II-27, В-II-28, В-II-29, В-II-30, В-II-38, В-II-52 и В-III-13. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из от В-I-14 до В-I-24, от В-II-21 до В-II-26, от В-II-31 до В-II-37, от В-II-39 до В-II-51, В-III-10, В-III-12, В-IV-20 и от В-IV-22 до В-IV-27. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть В-I. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы О и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таком как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таком как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксидила, амино, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, галогена, гидроксидила, амино, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, алкокси, алкиламина, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидила, амино, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксидила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

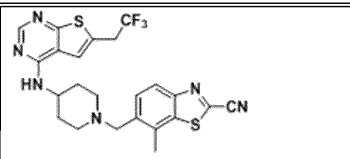
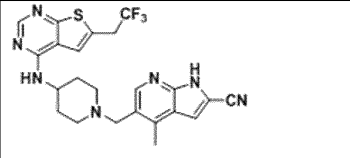
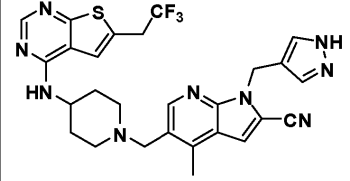
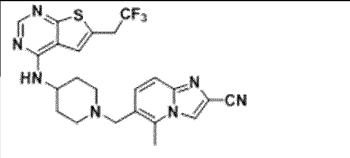
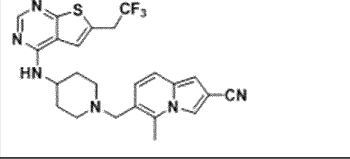
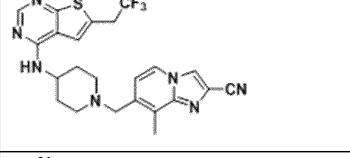
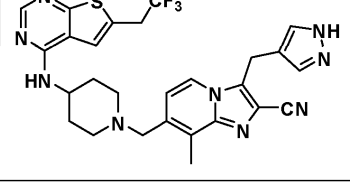
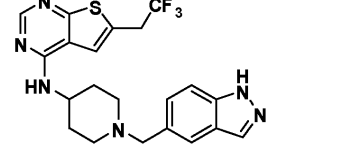
В некоторых случаях, когда Н-III в формуле IV выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокалкила, гидроксикалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

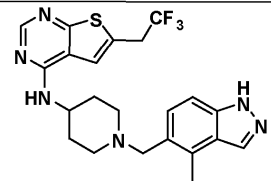
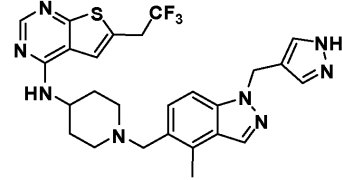
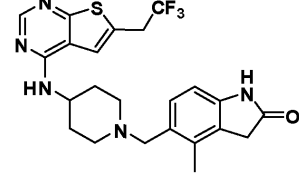
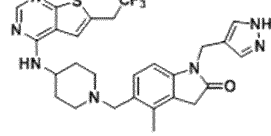
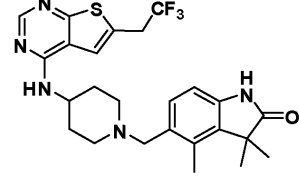
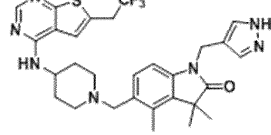
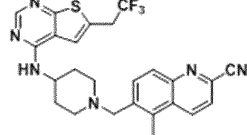
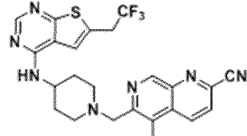
В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда Н-III в формуле IV выбирается из Н-III-2 и Н-III-3,  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, выбирается из Н, галогена, гидроксидила, амино, алкила и гетероалкила;  $R^{15}$  выбирается из Н, галогена, гидроксидила или амино;  $L^1$  выбирается из О,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)-$  и  $-NR^6SO_2$ , а именно из О и  $-NR^5$ ; А выбирается из 5- или 6-членного кольца, такого как циклоалкильное и гетероциклическое кольцо;  $L^2$  выбирается из  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена; и В выбирается из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-19, от В-II-21 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, при условии, что соединение формулы IV не представляет собой ни одно из соединений IV-27, IV-28, IV-29, IV-30, IV-31 и IV-32, указанных в табл. 4d.

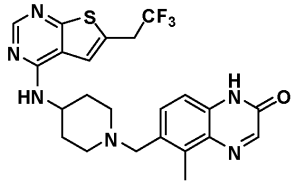
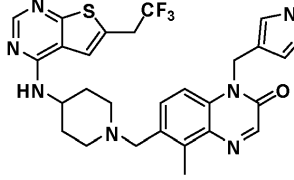
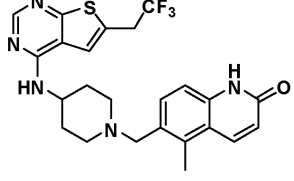
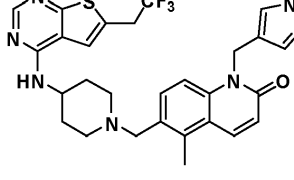
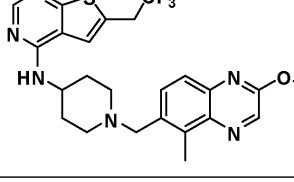
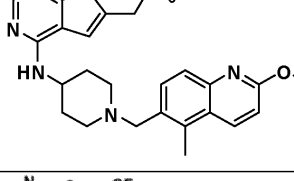
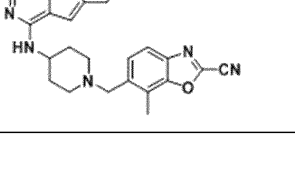
В некоторых случаях Н-III выбирается из табл. 1с. Соединение формулы IV может быть выбрано из любого одного из соединений от IV-1 до IV-26 и от IV-33 до IV-34, указанных в табл. 4d. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IV отличается от структур, указанных в табл. 4d. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IV не представляет собой ни одно из соединений от IV-27 до IV-32, указанных в табл. 4d.

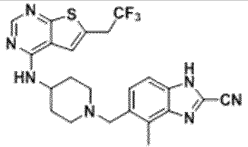
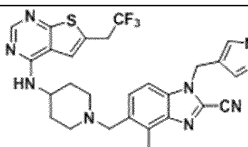
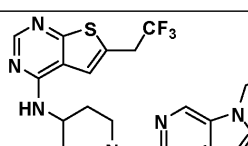
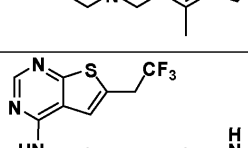
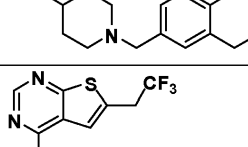
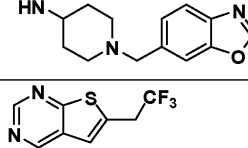
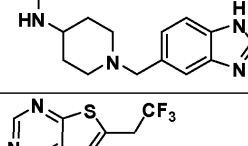
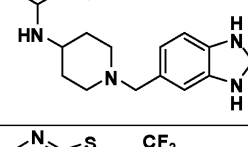
Таблица 4d

## Примеры соединений формулы IV

Номер Соединения	Структура	MW (вычисл.)	m/z (найденное)
IV-1			
IV-2		485.53	486.25 [M+H] <sup>+</sup>
IV-3			
IV-4			
IV-5			
IV-6			
IV-7			
IV-8		446.49	447.6 [M+H] <sup>+</sup>

IV-9		460.52	461.25 [M+H] <sup>+</sup>
IV-10			
IV-11			
IV-12			
IV-13			
IV-14			
IV-15			
IV-16			

IV-17			
IV-18			
IV-19			
IV-20			
IV-21			
IV-22			
IV-23			

IV-24			
IV-25			
IV-26			
IV-27			
IV-28			
IV-29			
IV-30			
IV-31			

IV-32			
IV-33			
IV-34			

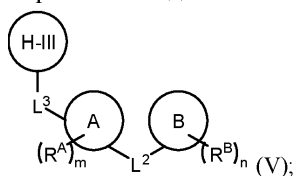
Таблица 4i

Значения IC<sub>50</sub> для ингибиторов менина формулы IV

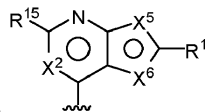
	+++ (100 < IC <sub>50</sub> ≤ 1000 nM)	++ (1000 < IC <sub>50</sub> ≤ 10,000 nM)	+ (IC <sub>50</sub> > 10,000 nM)
<b>Menin MLL 4- 43 IC<sub>50</sub> (nM)</b>	IV-8	IV-9	IV-2

Соединения формулы V.

В других вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы V



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-III представляет собой

X<sup>2</sup> независимо представляет собой CR<sup>2</sup> или N;каждый из X<sup>5</sup> и X<sup>6</sup> независимо представляет собой CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O или S;L<sup>3</sup> представляет собой карбонил, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;L<sup>2</sup> представляет собой связь, карбонил, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо,

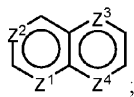
при условии что, когда L<sup>3</sup> представляет собой -NR<sup>5</sup>-, A не представляет собой пиперидиновое кольцо, которое соединено при углероде в положении 4 пиперидинового кольца с L<sup>3</sup> (где N пиперидинового кольца находится в положении 1) и соединено при атоме N пиперидинового кольца с L<sup>2</sup>;

m представляет собой целое число от 0 до 12;

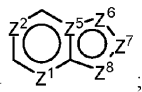
B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;

где B соединен при любом кольцевом атоме с L<sup>2</sup>;

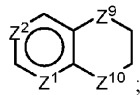




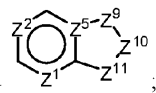
В-I представляет собой



В-II представляет собой



В-III представляет собой



В-IV представляет собой

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

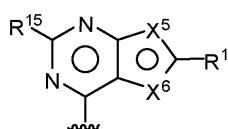
каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{15}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксиды, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксиды, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероариалалкила, гетероарилокси, гетероариламино и гетероариалалкиламино; и

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксиды, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксиды, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероариалалкила, гетероарилокси, гетероариалалкилокси, гетероариламино и гетероариалалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы V имеет Н-III, выбранный из одного из от Н-III-2 до Н-III-33 в табл. 1с. В частности, Н-III может быть выбран из Н-III-2 и Н-III-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы V представлен формулой Н-III-2



(Н-III-2);

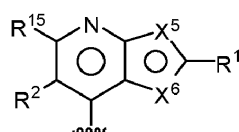
где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксиды, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, такого как алкил и галогеналкил;

$R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксиды, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксиды, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксиды и амина;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы V представлен формулой Н-III-3



(Н-III-3);

где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксиды, амина, циано, диалкилфосфиноксиды, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из Н, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла и амина;

$R^2$  выбирается из Н, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла, амина, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^1$  в соединении формулы V может быть выбран из Н, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^2$  в соединении формулы V может, в каждом случае, выбираться из Н, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла, амина, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^{15}$  в соединении формулы V может быть выбран из Н, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлкила, алкокси и алкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксидла и амина.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^3$  может быть выбран из карбонила, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^3$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5-$ , где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила. В некоторых случаях  $L^3$  не представляет собой  $-NR^5-$  или  $-NR^6CH_2-$ . В некоторых случаях  $L^3$  может быть выбран из карбонила, O, S,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_2-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо A может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как из 5-6-членное кольцо, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, от A-40 до A-42, A-44, от A-50 до A-57, от A-78 до A-87, A-90, A-92 и от A-95 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-9, от A-11 до A-13, от A-15 до A-17, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-8, A-11, A-12, от A-15 до A-17, A-41, A-44 и A-57. В некоторых вариантах выполнения изобретения A не выбирается из A-9, A-13 и от A-78 до A-87, такого как A-9. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при одном и том же кольцевом атоме с  $L^3$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при различных кольцевых атомах с  $L^3$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^3$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом атоме углерода с  $L^3$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидлкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле V выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила, а именно из  $C_1-C_4$ -алкилена. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена и

$C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена. В некоторых случаях, когда  $L^3$  представляет собой  $-NR^5$ - или  $-NR^6CH_2$ -,  $L^2$  не представляет собой  $C_1$  алкилен. В некоторых случаях, когда  $L^3$  представляет собой  $-NR^5$ - или  $-NR^6CH_2$ -,  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_2$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила, а именно из  $C_1$ - $C_4$ -алкилена. В некоторых случаях, когда  $L^3$  представляет собой  $-NR^5$ - или  $-NR^6CH_2$ -,  $L^2$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_2$ - $C_4$ -алкилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле V выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, кольцо B может быть выбрано из B-I, B-I-2 до B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы O и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таком как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таком как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле V выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкил, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкил, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкил, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

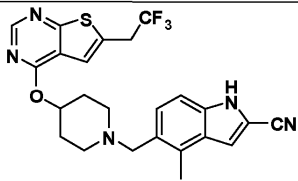
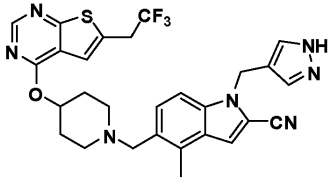
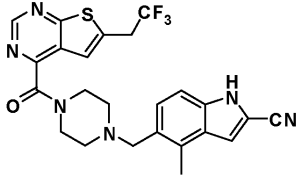
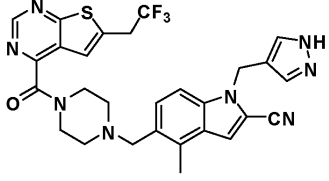
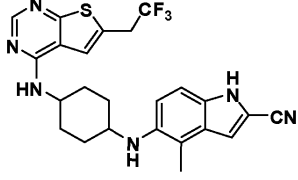
В некоторых случаях, когда H-III в формуле V выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33 такого как H-III-2 и H-III-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из H, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

В конкретных вариантах выполнения изобретения H-III в формуле V выбирается из H-III-2 и H-III-3;  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;  $R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила или amino;  $L^3$  выбирается из O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ - и  $-NR^6SO_2$ -, а именно из O и  $-NR^5$ -; A выбирается из 5- или 6-членного кольца, такого как циклоалкильное и гетероциклическое кольцо;  $L^2$  выбирается из  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена; и B выбирается из B-I, B-I-2 в B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин.

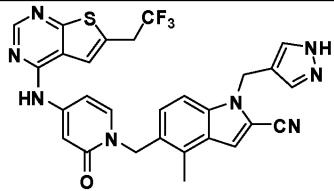
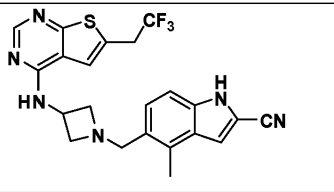
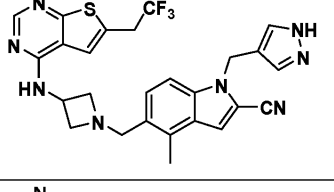
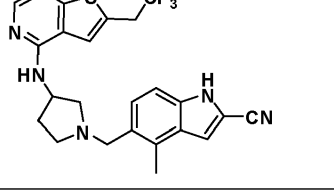
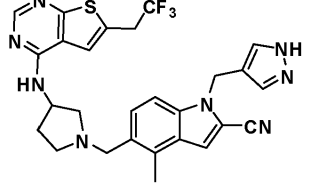
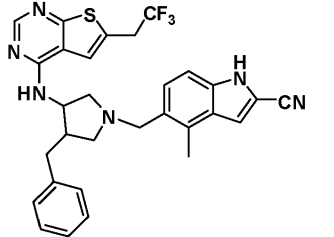
Соединение формулы V может быть выбрано из любого одного из соединений от V-1 до V-26, указанных в табл. 4е. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы V отличается от структур, указанных в табл. 4е.

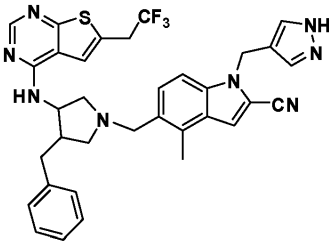
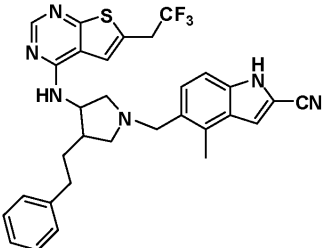
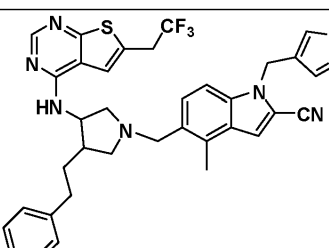
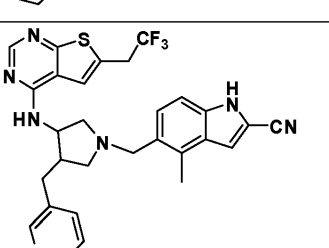
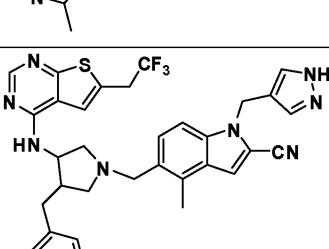
Таблица 4е

## Примеры соединений формулы V

Номер Соединения	Структура	MW (вычисл.)	m/z (найденное)
V-1		485.52	486.7 [M+H] <sup>+</sup>
V-2			
V-3		498.52	499.6 [M+H] <sup>+</sup>
V-4			
V-5			

V-6			
V-7			
V-8			
V-9			
V-10			
V-11			

V-12			
V-13		456.49	457.2 [M+H] <sup>+</sup>
V-14			
V-15		470.51	471.2 [M+H] <sup>+</sup>
V-16			
V-17			

V-18			
V-19			
V-20			
V-21			
V-22			

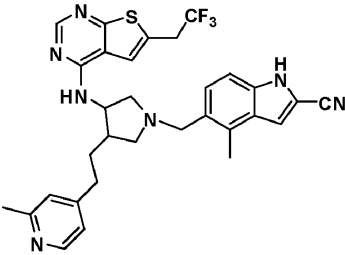
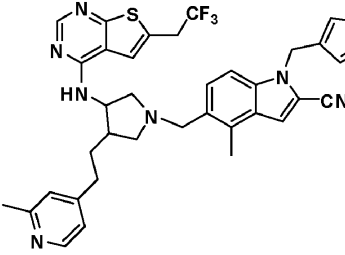
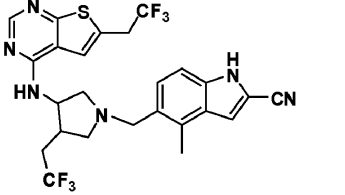
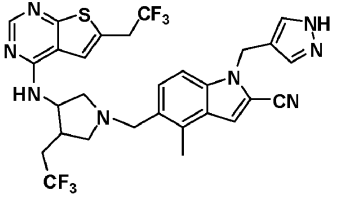
V-23			
V-24			
V-25			
V-26			

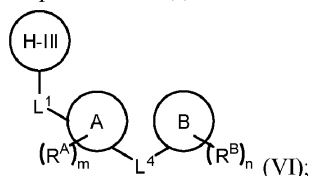
Таблица 4j

Значения  $IC_{50}$  для ингибиторов  
менина формулы V

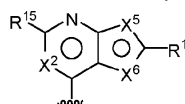
	+
	( $IC_{50} > 10,000 \text{ nM}$ )
<b>Menin MLL 4-43</b>	V-3, V-13, V-15
<b><math>IC_{50}</math> (nM)</b>	

Соединения формулы VI.

В других вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы VI



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-III представляет собой

$X^2$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;

$L^1$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

$L^4$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил при условии, что  $L^4$  не представляет собой  $C_1$  алкилен;

A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо при условии, что, когда  $L^1$  представляет собой  $-NR^5$ -, A не представляет собой пиперидиновое кольцо,

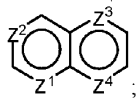


которое соединено при углероде в положении 4 пиперидинового кольца с L<sup>1</sup> (где N пиперидинового кольца находится в положении 1) и соединено при атоме N пиперидинового кольца с L<sup>4</sup>;

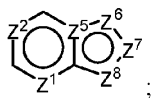
$m$  представляет собой целое число от 0 до 12;

В выбирается из В-I, В-II, В-III и В-IV:

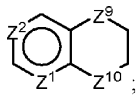
где В соединен при любом кольцевом атоме с  $L^4$ :



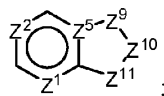
В-І представляет собой



В-II представляет собой



В-III представляет собой



В-IV представляет собой

каждый из  $Z^1, Z^2, Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ ,  $N$  или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O или S;

каждый из  $Z^9, Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}, CR^{11}R^{12}, NR^{13}, O$  или  $S$ ;

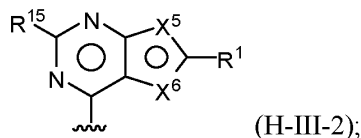
n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  и  $R^{15}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфинооксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксильного алкила, алкокси, алкиламина, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламина, циклоалкилалкиламина, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламина, гетероциклилалкиламина, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламина, аралкиламина, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламина и гетероарилалкиламина;

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминокислоты, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо: и

при условии, что соединение формулы VI не представляет собой соединение VI-43, указанное в табл. 4f.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VI имеет Н-III, выбранный из одного из от Н-III-2 до Н-III-33 в табл. 1с. В частности, Н-III может быть выбран из Н-III-2 и Н-III-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы VI представлен формулой Н-III-2



(H-III-2);

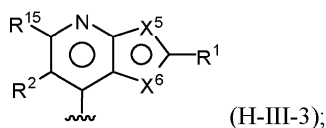
где R<sup>1</sup> выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, такого как алкил и галогеналкил:

R<sup>15</sup> выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфинооксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, такого как H, галоген, гидроксил и amino;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой О или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения Н-III в соединении формулы VI представлен формулой Н-III-3



где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, такого как алкил и галогеналкил;

$R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino;

$R^2$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

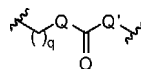
В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^1$  в соединении формулы VI может быть выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^2$  в соединении формулы VI может, в каждом случае, выбираться из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $R^{15}$  в соединении формулы VI может быть выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксиалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino.

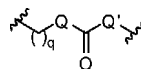
В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5$ -, где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила. В некоторых случаях  $L^1$  представляет собой связь. В некоторых случаях  $L^1$  не представляет собой  $-NR^5$ -. В некоторых случаях, когда  $L^1$  представляет собой  $-NR^5$ -, A не является пиперидиновым кольцом, которое соединено при углеороде в положении 4 пиперидинового кольца с  $L^1$  (где N пиперидинового кольца находится в положении 1) и соединено при атоме N пиперидинового кольца с  $L^4$ .

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо A может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как 5-6-членного кольца, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, от A-40 до A-42, A-44, от A-50 до A-57, от A-78 до A-87, A-90, A-92 и от A-95 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-9, от A-11 до A-13, от A-15 до A-17, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87, а именно из от A-1 до A-4, A-6, A-15, A-16, A-41, A-44 и A-57. В некоторых случаях A представляет собой A-7, A-8, A-9 или A-10. В некоторых случаях A не представляет собой A-17. В некоторых случаях A не представляет собой A-17, где A-17 соединен при одном атоме N в кольце с  $L^1$  и при другом атоме N в кольце с  $L^4$ . В некоторых случаях A не выбирается из от A-7 до A-9, от A-11 до A-13, A-17 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо с одним атомом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при одном и том же кольцевом атоме с  $L^1$  и  $L^4$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A со-

единен при различных кольцевых атомах с  $L^1$  и  $L^4$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^1$  и/или  $L^4$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом атоме углерода с  $L^1$  и/или  $L^4$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения, когда  $L^1$  представляет собой связь,  $L^4$  представляет собой  $-NR^5-$ ,  $R^5$  представляет собой Н и m представляет собой 0, А не является пиперидиновым кольцом, которое соединено при углероде в положении 4 пиперидинового кольца с  $L^4$  (где N пиперидинового кольца находится в положении 1) и соединено при атоме N пиперидинового кольца с Н-III. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3,  $L^4$  может быть выбран из связи, карбонила, О, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_2-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила, а именно из  $C_2-C_4$ -алкилена. В частности,  $L^4$  может быть выбран из карбонила, О,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_2-C_4$ -алкилена и  $C_2-C_4$ -гетероалкилена. В некоторых случаях  $L^4$  представляет собой О, S,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  или  $-NR^6SO_2-$ . В некоторых случаях  $L^4$  представляет собой  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  или  $-NR^6SO_2-$ . В некоторых случаях  $L^4$  содержит атом N.



В некоторых случаях  $L^4$  не представляет собой , где q представляет собой 0 или 1; Q представляет собой NH, N(алкил), О или связь; Q' представляет собой NH, N(алкил) или  $CH_2$  и Q' соединен с В.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопирин. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, таких как кольцевые атомы О и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^4$ , таком как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В соединен при кольцевом углероде с  $L^4$ , таком как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламина, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

В некоторых случаях, когда Н-III в формуле VI выбирается из одного из от Н-III-2 до Н-III-33, такого как Н-III-2 и Н-III-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

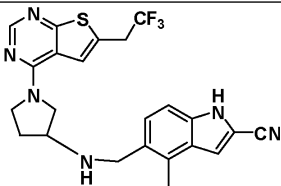
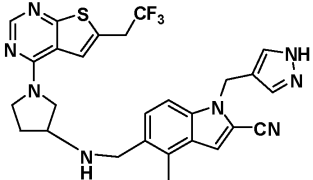
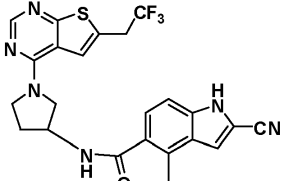
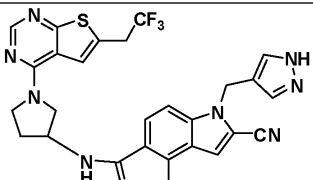
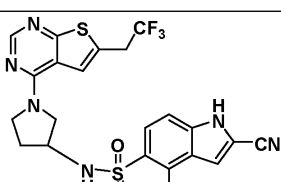
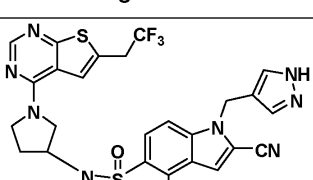
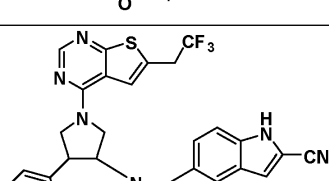
В конкретных вариантах выполнения изобретения Н-III в формуле VI выбирается из Н-III-2 и Н-III-3;  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, выбирается из Н, галогена,

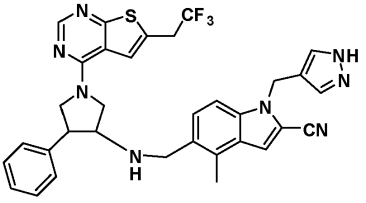
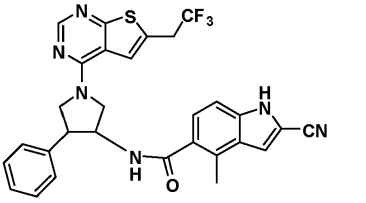
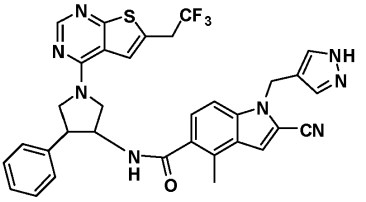
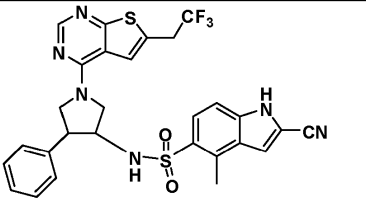
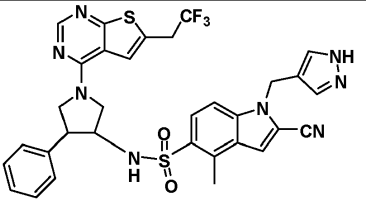
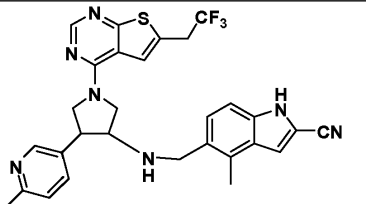
гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;  $R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила или amino;  $L^1$  выбирается из O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  и  $-NR^6SO_2-$ , а именно из O и  $-NR^5-$ ; A выбирается из 5- или 6-членного кольца, такого как циклоалкильное и гетероциклическое кольцо;  $L^4$  выбирается из  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_2-C_4$ -алкилен,  $C_2-C_4$ -алкенилен и  $C_1-C_4$ -гетероалкилен; и B выбирается из B-I, B-I-2 в B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин.

Соединение формулы VI может быть выбрано из любого одного соединения от VI-1 до VI-42, указанных в табл. 4f. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VI отличается от структур, указанных в табл. 4f. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы VI не представляет собой соединение VI-43 или VI-44, указанное в табл. 4f.

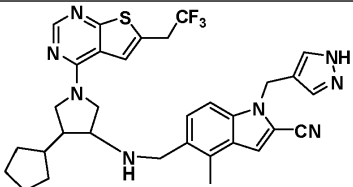
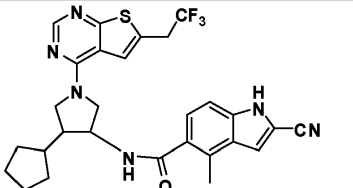
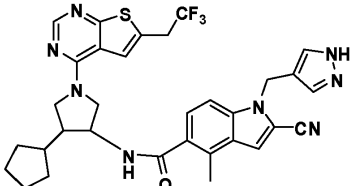
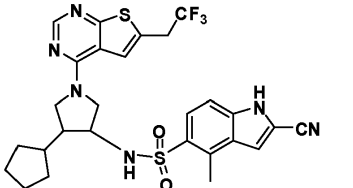
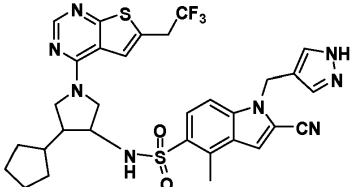
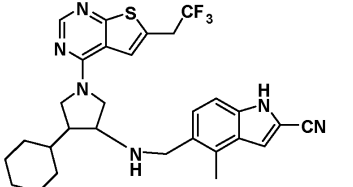
Таблица 4f

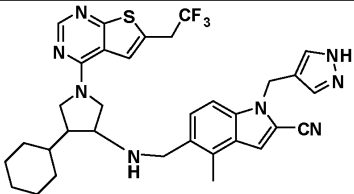
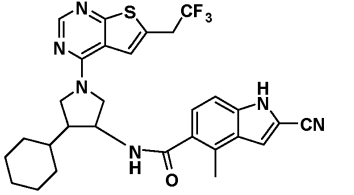
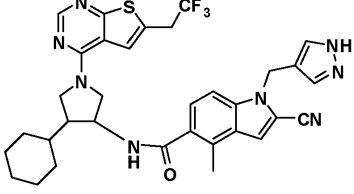
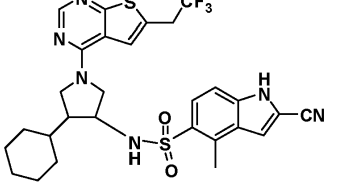
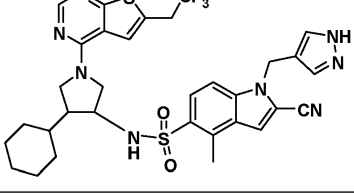
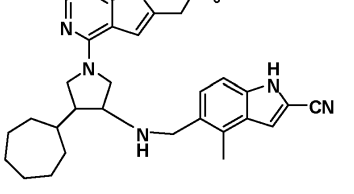
## Примеры соединений формулы VI

Номер Соединения	Структура
VI-1	
VI-2	
VI-3	
VI-4	
VI-5	
VI-6	
VI-7	

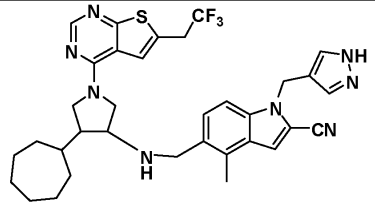
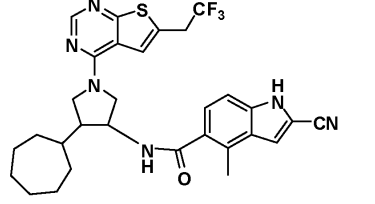
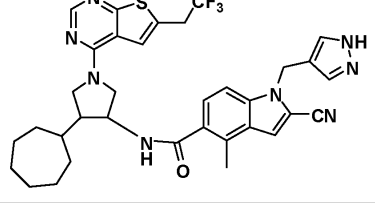
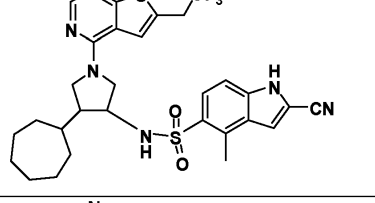
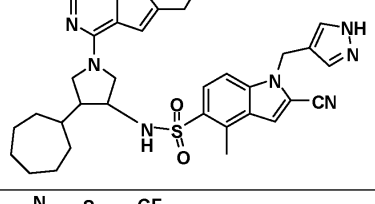
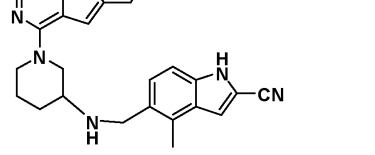
VI-8	
VI-9	
VI-10	
VI-11	
VI-12	
VI-13	

VI-14	
VI-15	
VI-16	
VI-17	
VI-18	
VI-19	

VI-20	
VI-21	
VI-22	
VI-23	
VI-24	
VI-25	

VI-26	
VI-27	
VI-28	
VI-29	
VI-30	
VI-31	

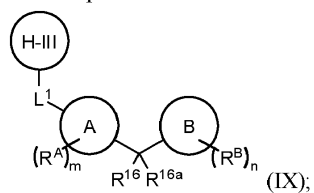


VI-32	
VI-33	
VI-34	
VI-35	
VI-36	
VI-37	

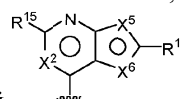
VI-38	
VI-39	
VI-40	
VI-41	
VI-42	
VI-43	
VI-44	

Соединения формулы IX.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы IX



или его фармацевтически приемлемая соль,



где H-III представляет собой  $\text{X}^2$  независимо представляет собой  $\text{CR}^2$  или N;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;

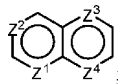
A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 12;

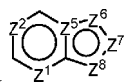
$L^1$  представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -, алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;

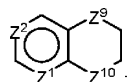
где B соединен при любом кольцевом атоме с  $-C(R^{16}R^{16a})$ ;



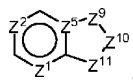
B-I представляет собой



B-II представляет собой



B-III представляет собой



B-IV представляет собой

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

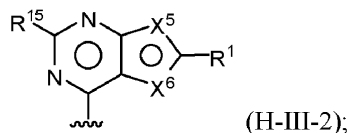
каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{15}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоксала, гидроксисалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино;

каждый из  $R^{16}$  и  $R^{16a}$  независимо выбирается из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоксала, гидроксисалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, циклоалкилалкилокси, гетероциклилокси, гетероарилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилалкиламино или  $R^{16}$  и  $R^{16a}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного  $C_{3-10}$ карбоксила или необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла; и

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоксала, гидроксисалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, гетероциклила, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо;

при условии что, когда один из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой  $CR^3$ , другой из  $X^5$  или  $X^6$  представляет собой S,  $L^1$  представляет собой  $-NR^5$ -, A представляет собой пиперидиновое кольцо, которое соединено при углероде в положении 4 пиперидинового кольца с  $L^1$  и соединено при атоме N пиперидинового кольца с  $-CR^{16}R^{16a}$ -, B представляет собой B-II,  $Z^1$  и  $Z^2$  представляют собой  $CR^7$ ,  $Z^5$  представляет собой C,  $Z^6$  представляет собой N, а  $Z^7$  и  $Z^8$  представляют собой  $CR^8$ ,  $Z^6$  не замещен  $R^B$ , который содержит функциональную группу, которая ковалентно реагирует с одним или более остатками на менине.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IX имеет H-III, выбранный из одного из от H-III-2 до H-III-33 в табл. 1с. В частности, H-III может быть выбран из H-III-2 и H-III-3. В некоторых вариантах выполнения изобретения H-III в соединении формулы IX представлен формулой H-III-2



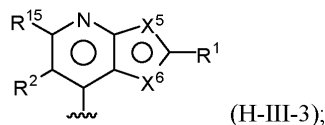
где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения H-III в соединении формулы IX представлен формулой H-III-3



где  $R^1$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила;

$R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino;

$R^2$  выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;

каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо выбирается из  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O и S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до одного из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой O или S.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3,  $R^1$  в соединении формулы IX может быть выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3,  $R^2$  в соединении формулы IX может, в каждом случае, выбираться из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила. В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3,  $R^{15}$  в соединении формулы IX может быть выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксилата, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила и amino.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3,  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонила, O, S,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена,  $C_1-C_4$ -гетероалкилена,  $C_1-C_4$ -алкиленкарбонила,  $C_2-C_4$ -алкениленкарбонила и  $C_1-C_4$ -гетероалкиленкарбонила. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонила, O,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $C_1-C_4$ -алкилена,  $C_2-C_4$ -алкенилена и  $C_1-C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5$ , где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, кольцо A может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как из 5-6-членного кольца, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, от A-40 до A-42, A-44, от A-50 до A-57, от A-78 до A-87, A-90, A-92 и от A-95 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-9, от A-11 до A-13, от A-15 до A-17, A-41 A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых

вариантах выполнения изобретения А содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения А содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при одном кольцевом атоме с  $L^1$  и  $-C(R^{16}R^{16a})-$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при различных кольцевых атомах с  $L^1$  и  $-C(R^{16}R^{16a})-$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^1$  и/или  $-C(R^{16}R^{16a})-$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения А соединен при кольцевом атоме углерода с  $L^1$  и/или  $-C(R^{16}R^{16a})-$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

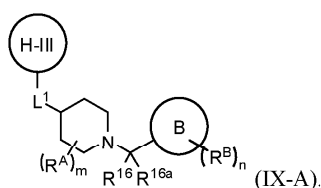
В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, кольцо В может быть выбрано из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин. В некоторых вариантах выполнения изобретения содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы О и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения В содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

В некоторых случаях, когда H-III в формуле IX выбирается из одного из от H-III-2 до H-III-33, такого как H-III-2 и H-III-3, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероарилалкила, а именно из H, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

В конкретных вариантах выполнения изобретения H-III в формуле IX выбирается из H-III-2 и H-III-3;  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $R^2$ , когда присутствует, выбирается из H, галогена, гидроксила, amino, алкила и гетероалкила;  $R^{15}$  выбирается из H, галогена, гидроксила или amino;  $L^1$  выбирается из O,  $-NR^5-$ ,  $-NR^6CH_2-$ ,  $-NR^6C(=O)-$  и  $-NR^6SO_2-$ , а именно из O и  $-NR^5-$ ; А выбирается из 5- или 6-членного кольца, такого как циклоалкильное и гетероциклическое кольцо; и В выбирается из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин.

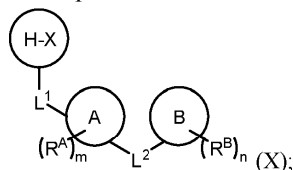
В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IX имеет структуру формулы IX-A



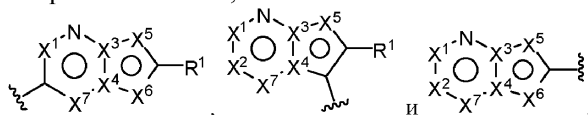
В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы IX или IX-A не содержит функциональную группу, которая ковалентно реагирует с одним или более остатками на менине.

Соединения формулы X.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру формулы X



или его фармацевтически приемлемая соль,



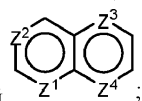
где H-X выбирается из  
 каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^7$  независимо представляет собой  $CR^2$  или N;  
 каждый из  $X^3$  и  $X^4$  независимо представляет собой C или N;  
 каждый из  $X^5$  и  $X^6$  независимо представляет собой  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O или S;  
 каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо представляет собой связь, карбонил, O, S,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)-$ ,  $-NR^6SO_2-$ , алкилен, алкенилен, гетероалкилен, алкиленкарбонил, алкениленкарбонил или гетероалкиленкарбонил;

A представляет собой связь, 3-7-членное насыщенное кольцо или 3-7-членное ненасыщенное кольцо;

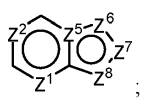
m представляет собой целое число от 0 до 12;

B выбирается из B-I, B-II, B-III и B-IV;

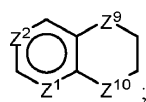
где B соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$ ;



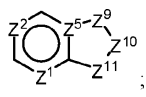
B-I представляет собой



B-II представляет собой



B-III представляет собой



B-IV представляет собой

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

$Z^5$  представляет собой C или N;

каждый из  $Z^6$ ,  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

каждый из  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  и  $Z^{11}$  независимо представляет собой  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O или S;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксиды, амино, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиды, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино; и

каждый из  $R^A$  и  $R^B$ , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, гидроксиды, амино, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксиды, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиды, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, где две группы  $R^A$  или две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы X имеет H-X, выбранный из одного из от H-X-1 до H-X-91 в табл. 1d. В некоторых вариантах выполнения изобретения H-X может быть выбран из H-X-1 и от H-X-4 до H-X-31. В некоторых вариантах выполнения изобретения H-X может быть выбран из H-X-2 и от H-X-32 до H-X-62. В некоторых вариантах выполнения изобретения H-X может быть выбран из H-X-3 и от H-X-63 до H-X-91.

В некоторых случаях  $R^1$  в соединении формулы X может быть выбран из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, а именно из алкила и галогеналкила. В некоторых случаях  $R^2$  в соединении формулы X может быть, в каждом случае, выбран из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидла, алкокси и алкиламина, а именно из H, галогена, гидроксидла и амина.

В некоторых случаях для соединения формулы X  $L^1$  может быть выбран из связи, карбонидла, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонидла,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонидла и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонидла. В частности,  $L^1$  может быть выбран из карбонидла, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена, а именно из  $-NR^5$ -, где  $R^5$  выбирается из водорода и алкила.

В некоторых случаях для соединения формулы X кольцо A может быть выбрано из 3-6-членного кольца, такого как 5-6-членного кольца, а именно из 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 6-членного арила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах выполнения изобретения A представляет собой насыщенное 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, от A-40 до A-42, A-44, от A-50 до A-57, от A-78 до A-87, A-90, A-92 и от A-95 до A-101. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-18, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A выбирается из от A-1 до A-4, от A-6 до A-9, от A-11 до A-13, от A-15 до A-17, A-41, A-44, A-57 и от A-78 до A-87. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения A содержит 0, 1 или 2 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при одном и том же кольцевом атоме с  $L^1$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при различных кольцевых атомах с  $L^1$  и  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^1$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения A соединен при кольцевом углероде с  $L^1$  и/или  $L^2$ . В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^A$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидла, алкокси, алкиламина, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^A$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения m представляет собой от 0 до 3.

В некоторых случаях для соединения формулы X  $L^2$  может быть выбран из связи, карбонидла, O, S,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена,  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена,  $C_1$ - $C_4$ -алкиленкарбонидла,  $C_2$ - $C_4$ -алкениленкарбонидла и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкиленкарбонидла, а именно из  $C_1$ - $C_4$ -алкилена. В частности,  $L^2$  может быть выбран из карбонидла, O,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена.

В некоторых случаях для соединения формулы X кольцо B может быть выбрано из B-I, от B-I-2 до B-I-24, B-II, от B-II-2 до B-II-52, B-III, от B-III-2 до B-III-13, B-IV и от B-IV-2 до B-IV-27, таких как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, таких как кольцевые атомы O и N. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N в кольце и не содержит другие кольцевые гетероатомы. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом гетероатоме с  $L^2$ , таким как атом N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения B соединен при кольцевом углероде с  $L^2$ , таким как кольцевой углерод в ароматическом кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения  $R^B$ , в каждом случае, может быть выбран из галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо, карбоксидла, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксидла, алкокси, алкиламина, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах выполнения изобретения две группы  $R^B$ , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут необязательно образовывать мостик или кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения n представляет собой от 0 до 4. В некоторых вариантах выполнения изобретения p представляет собой от 0 до 2.

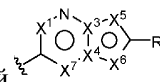
В некоторых случаях для соединения формулы X каждый из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , в каждом случае независимо, выбирается из H, галогена, гидроксидла, амина, циано, диалкилфосфиноксидла, оксо,

карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино, а именно из Н, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламино, аралкила, аралкилокси, аралкиламино, гетероарилалкила, гетероарилалкилокси и гетероарилалкиламино.

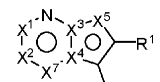
В некоторых случаях для соединения формулы X каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^{13}$ , в каждом случае независимо, выбирается из Н, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероарилалкил, а именно из Н, ацила, алкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, аралкила и гетероарилалкила.

В конкретных вариантах выполнения изобретения  $R^1$  выбирается из алкила и галогеналкила;  $L^1$  выбирается из О,  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ - и  $-NR^6SO_2$ -, а именно из О и  $-NR^5$ -; А выбирается из 5- или 6-членного кольца, такого как циклоалкильное и гетероциклическое кольцо;  $L^2$  выбирается из  $-NR^5$ -,  $-NR^6CH_2$ -,  $-NR^6C(=O)$ -,  $-NR^6SO_2$ -,  $C_1$ - $C_4$ -алкилена,  $C_2$ - $C_4$ -алкенилена и  $C_1$ - $C_4$ -гетероалкилена и В выбирается из В-I, от В-I-2 до В-I-24, В-II, от В-II-2 до В-II-52, В-III, от В-III-2 до В-III-13, В-IV и от В-IV-2 до В-IV-27, такого как индол, бензимидазол, бензоксазол и имидазопиридин.

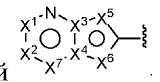
В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X Н-X представляет собой



В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X Н-X представляет собой



В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X Н-X представляет собой



В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $R^2$  в  $X^1$  представляет собой галоген, гидроксил, алкокси, алкиламино, amino, циано, амидо, алкил, гетероалкил или галогеналкил.

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $R^2$  в  $X^1$  представляет собой amino.

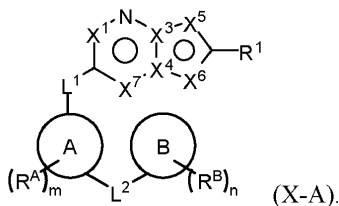
В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $R^2$  в  $X^1$  представляет собой алкил.

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $R^2$  в  $X^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил.

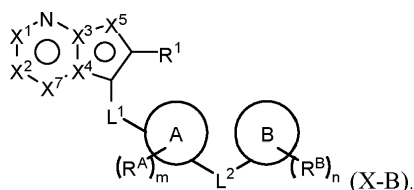
В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $R^2$  в  $X^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $X^6$  представляет собой  $CR^3$  и  $R^3$  в  $X^6$  выбирается из Н, галогена, amino, карбоксила и алкила. В некоторых вариантах выполнения соединения формулы X  $X^6$  представляет собой  $CR^3$  и  $R^3$  в  $X^6$  выбирается из F, amino, карбоксила и метила.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы X имеет структуру формулы X-A

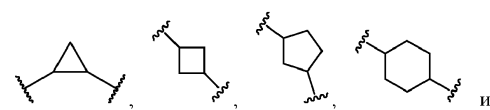


В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы X имеет структуру формулы X-B



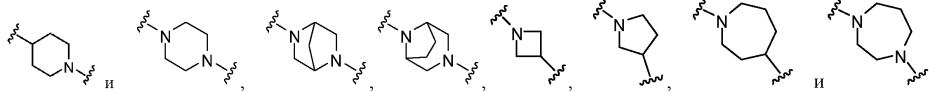






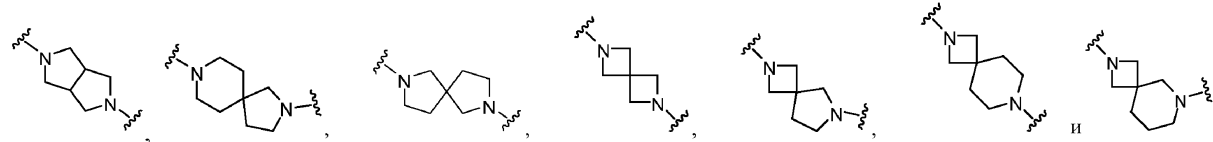
любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный насыщенный гетероцикл, любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из азетидина, оксетана, пиперидина, оксана, пиперазина, пирролидина, тетрагидрофурана, тиолана, имидазолидина, морфолина, тиоморфолина, азепаана и гомопиперазина, любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых со-



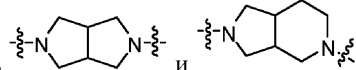
лей V выбирается из любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V представляет собой бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из



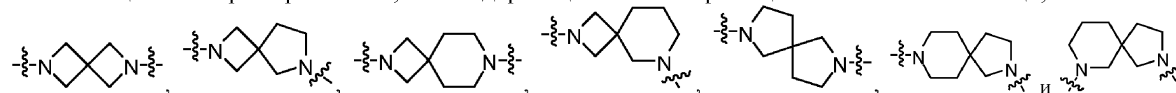
любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ .

В некоторых вариантах выполнения изобретения V представляет собой 4-10-членное конденсированное бициклическое кольцо, такое как 8-10-членное конденсированное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения конденсированное бициклическое кольцо включает один или более гетероатомов, таких как один или более атомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах выполнения изобретения конденсированное бициклическое кольцо включает два гетероатома, такие как два атома азота. Каждое из колец конденсированного бициклического кольца может быть насыщенным или ненасыщенным. В конкретных вариантах выполнения изобретения оба кольца конденсированного бициклического кольца являются насыщенными. Неограничивающие примеры V, содержащего конден-



сированное бициклическое кольцо, включают

В некоторых вариантах выполнения изобретения V представляет собой 5-11-членное спиробициклическое кольцо, такое как 7-11-членное спиробициклическое кольцо. В некоторых вариантах выполнения изобретения конденсированное бициклическое кольцо содержит один или более гетероатомов, таких как один или более атомов, выбранных из N, O и S. В конкретных вариантах выполнения изобретения конденсированное бициклическое кольцо содержит два гетероатома, такие как два атома азота. Неограничивающие примеры V, содержащего спиробициклическое кольцо, включают



В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из ненасыщенного, ароматического или гетероароматического кольца, любое из которых является необязательно замещенным одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из фенила, пиридина, пиазина, пиримидина, пиридазина, нафталина, антрацена, хинолина, изохинолина, хиноксалина, акридина, хиназолина, цинолина, фталазина, фурана, дигидрофурана, тиюфена, дигидротиюфена, имидазола, имидазолина, оксазола, оксазолина, пиррола, дигидропиррола, тиазола, дигидротиазола, пиазола, дигидропиазола, изоксазола, дигидроизоксазола, изотиазола, дигидроизотиазола, бензофурана, изобензофурана, индола, изоиндола, бензотиюфена, бензимидазола, пурина, индазола, бензоксазола, бензизоксазола и бензотиазола, любой из которых необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами  $R^{32}$ . В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V представляет собой гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное одной

или более группами R<sup>32</sup>. В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, нафталина, антрацена, хинолина, изохинолина, хиноксалина, акридина, хиназолина, цинолина, фталазина, фурана, тиюфена, имидазола, оксазола, пиррола, тиазола, пиразола, изоксазола, изотиазола, бензофурана, изобензофурана, индола, изоиндола, бензотиюфена, бензимидазола, пурина, индазола, бензоксазола, бензизоксазола и бензотиазола, любой из которых необязательно замещен одной или более группами R<sup>32</sup>. В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V выбирается из числа

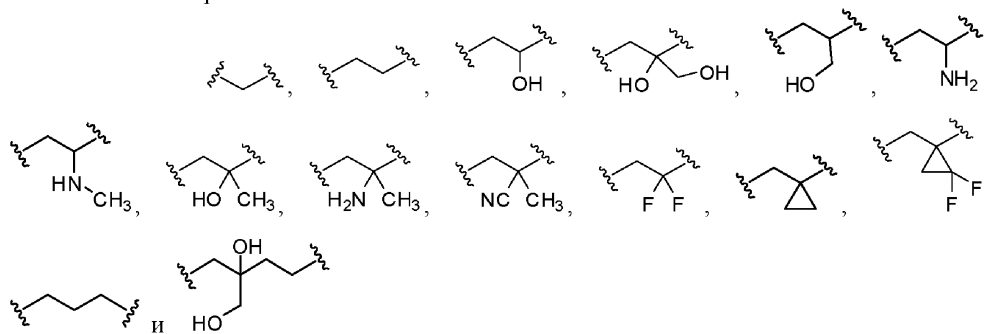
и , где любой из них необязательно замещен одной или более группами R<sup>32</sup>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей V отсутствует.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G представляет собой связь.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G представляет собой алкилен, необязательно замещенный одной или более группами R<sup>32</sup>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G выбирается из метилена, этилена, пропилена и бутилена, любой из которых является необязательно замещенным одной или более группами R<sup>32</sup>. В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G выбирается из:



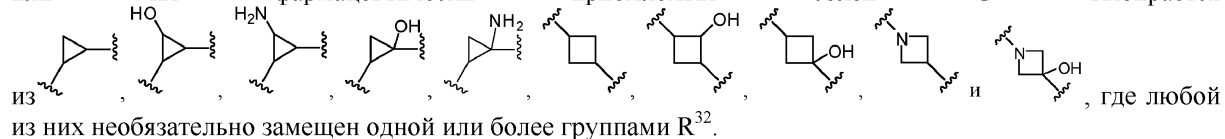
где любой из них необязательно замещен одной или более группами R32.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G представляет собой гетероалкилен, необязательно замещенный одной или более группами R<sup>32</sup>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G представляет собой C<sub>3-10</sub>карбоцикл или 3-10-членный гетероцикл, любой из которых необязательно замещен одной или более группами R<sup>32</sup>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G представляет собой насыщенный C<sub>3-10</sub>карбоцикл или насыщенный 3-10-членный гетероцикл, любой из которых необязательно замещен одной или более группами R<sup>32</sup>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей G выбирается



В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение выбирается из табл. 4а, табл. 4b, табл. 4с, табл. 4d, табл. 4е или табл. 4f. В некоторых случаях соединение не представляет собой любое одно из соединений, выбранных из IV-27, указанного в табл. 4d, IV-28, указанного в табл. 4d, IV-29, указанного в табл. 4d, IV-30, указанного в табл. 4d, IV-31 указанного в табл. 4d, IV-32, указанного в табл. 4d, VI-43, указанного в табл. 4f и VI-44, указанного в табл. 4f.

В некоторых аспектах соединения по изобретению ковалентно связываются с менином и ингибируют взаимодействие менина с MLL. Такое связывание может приводить к увеличению сродства соединения к менину, что является преимущественным свойством для многих применений, включая терапев-

тическое и диагностическое применения. В некоторых вариантах выполнения соединения по изобретению включают электрофильные группы, способные реагировать с нуклеофильной группой, присутствующей в белке менине. Подходящие электрофильные группы описаны во всей настоящей заявке, тогда как подходящие нуклеофильные группы включают, например, остатки цистеина, присутствующие в связывающем домене белка менина. Не желая связывать себя теорией, остаток цистеина в связывающем менин домене может вступать в реакцию с электрофильной группой соединения по изобретению, что приводит к образованию конъюгата. В некоторых вариантах выполнения соединения по изобретению способны ковалентно связываться с остатком цистеина в положении 329 изоформы 2 менина (SEQ ID NO: 2) или с цистеином 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к конъюгату соединения по изобретению с белком менином. Например, изобретение относится к конъюгату соединения по изобретению с менином, связанным на остатке цистеина 329 изоформы 2 менина (SEQ ID NO: 2) или цистеина 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит функциональную группу, ковалентно реагирующую с одним или более остатками на менине. В некоторых вариантах выполнения соединения, представленного в настоящем документе, функциональная группа ковалентно реагирует с одним или более остатками цистеина на менине. В некоторых вариантах выполнения соединения, представленного в настоящем документе, функциональная группа ковалентно реагирует с цистеином на менине в положении 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании или положении 334 относительно SEQ ID NO: 1 при оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах выполнения изобретения функциональная группа ковалентно реагирует с одним или более остатками на менине, выбранными из цистеина 329, цистеина 241 и/или цистеина 230 на менине относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах выполнения изобретения функциональная группа ковалентно реагирует с цистеином 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит остаток, который ковалентно реагирует с одним или более остатками на менине. В конкретных вариантах выполнения изобретения один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит остаток, который ковалентно реагирует с любой одной или более изоформами менина, такими как изоформа 1 (SEQ ID NO: 1), изоформа 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформа 3 (SEQ ID NO: 3) менина. В некоторых вариантах выполнения изобретения один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит фрагмент, ковалентно реагирующий с менином, где белок менин содержит 60% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более или 99% или более идентичности последовательности с изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3).

В некоторых вариантах выполнения изобретения для соединения или соли по любой одной из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит электрофильную группу, которая является пригодной для нуклеофильной атаки из остатка на менине. В настоящее описание включены все электрофильные фрагменты, известные специалисту в данной области техники, связывающиеся с нуклеофильными остатками, например, любой электрофильный фрагмент, который, как известно, связывается с остатками цистеина. В некоторых вариантах выполнения изобретения для соединения или соли по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит фрагмент, отличный от электрофила, где фрагмент способен связываться или ковалентно реагировать с остатком на менине. В конкретных вариантах выполнения изобретения для соединения или соли любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит фрагмент, который ковалентно реагирует с одним или более остатками цистеина на менине, например, с одним или более цистеином 329, цистеином 241 и цистеином 230 по отношению к SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах выполнения изобретения один или более из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^A$  и  $R^B$ , когда присутствует, содержит фрагмент, который ковалентно реагирует с цистеином 329 в изоформе 2 менина (SEQ ID NO: 2) или с цистеином 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение или соль по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X способно (а) ковалентно связываться с менином и (b) ингибировать взаимодействие менина и MLL.

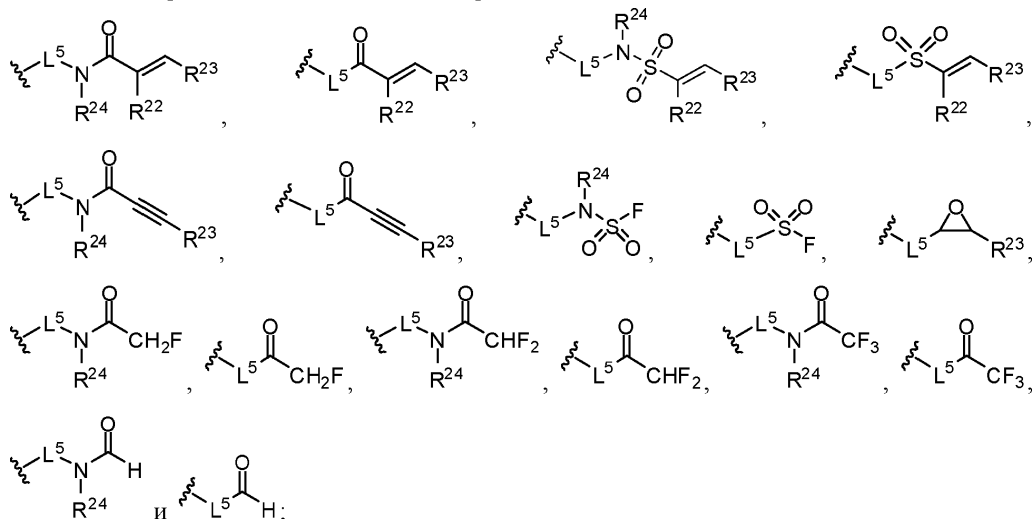
В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей соединение способно (а) связываться ковалентно с менином и (b) ингибировать взаимодействие менина и MLL.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{21}$  содержит функциональную группу, которая ковалентно реа-

гирует с одним или более остатками на менине. В некоторых вариантах выполнения соединения, представленного в настоящем документе, функциональная группа ковалентно реагирует с одним или более остатками цистеина на менине. В некоторых вариантах выполнения соединения, представленного в настоящем документе, функциональная группа ковалентно реагирует с цистеином на менине в положении 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании или положении 334 относительно SEQ ID NO: 1 при оптимальном выравнивании.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{21}$  представляет собой фрагмент, содержащий альфа, бета-ненасыщенный карбонил; альфа, бета-ненасыщенный сульфонил; эпоксид; альдегид; сульфонилфторид; галогенметилкарбонил; дигалогенметилкарбонил; или тригалогенметилкарбонил.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{21}$  выбирается из:



где  $L^5$  выбирается из связи и  $C_{1-6}$ алкилена,  $C_{1-6}$ гетероалкилена,  $C_{2-6}$ алкенилена и  $C_{2-6}$ алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен одной или более группами  $R^{32}$ ,

$R^{22}$  и  $R^{23}$  выбираются из водорода, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$  и  $-CN$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбодикла и 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбодикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый  $C_{3-10}$ карбодикл и 3-10-членный гетероцикл в  $R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила; или  $R^{22}$  и  $R^{23}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбодиклическое кольцо;

$R^{24}$  выбирается из:

водорода,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$  и  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ;

$C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{3-10}$ карбодикла и 3-10-членного гетероцикла; и

$C_{3-10}$ карбодикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый  $C_{3-10}$ карбодикл и 3-10-членный гетероцикл в  $R^{24}$  независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $L^5$  представляет собой связь. В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $L^5$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилен. В некоторых вариантах выполнения

соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $L^5$  выбирается из метилена, этилена или пропилена. В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $L^5$  замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SR}^{20}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей R<sup>23</sup> выбирается из:

водорода;

C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила и C<sub>2-6</sub>алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, C<sub>3-10</sub>карбощикла и 3-10-членного гетероцикла; и

С<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый С<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила и С<sub>2-6</sub>алкинила.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей R<sup>23</sup> выбирается из:

водорода;

C<sub>1</sub>-алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>) и -CN; и

3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{SR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N}(\text{R}^{20})$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{2-6}$ -алкенила и  $\text{C}_{2-6}$ -алкинила.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей R<sup>23</sup> выбирается из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>) и -CN.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей R<sup>22</sup> выбирается из:

водорода и -CN:

C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-алкенила и C<sub>2-6</sub>-алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен, в каждом случае, одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, C<sub>3-10</sub>карбобцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

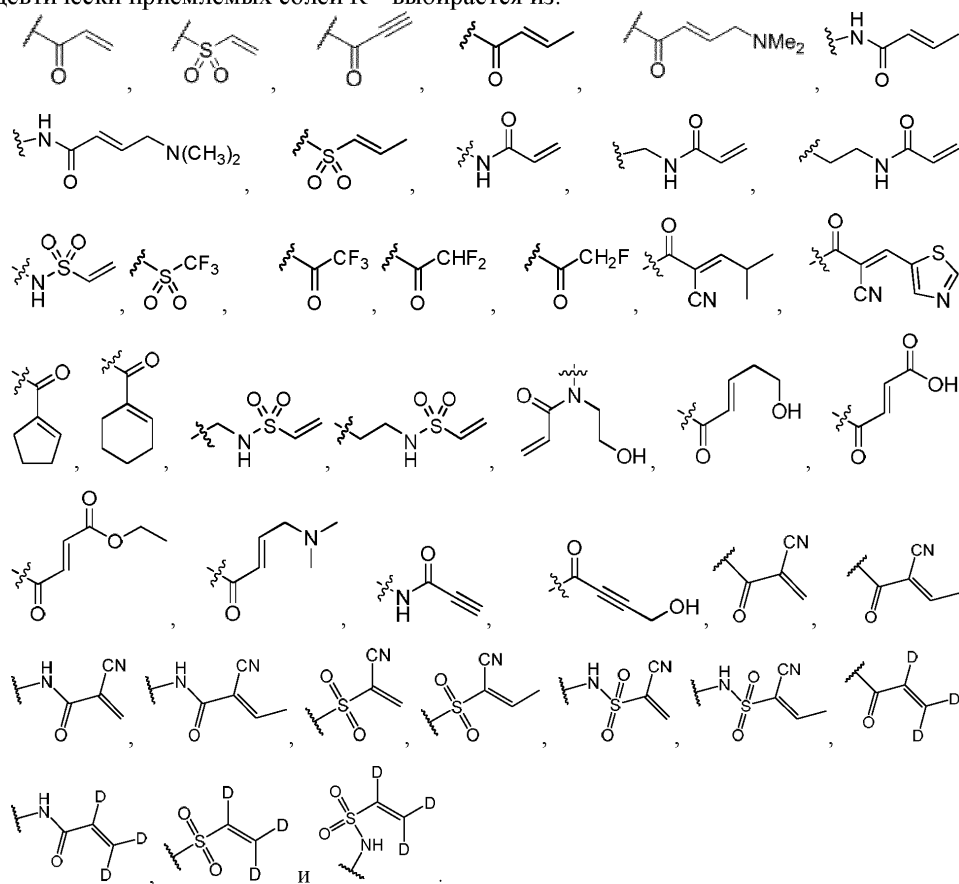
С<sub>3-10</sub>карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый С<sub>3-10</sub>карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила и С<sub>2-6</sub>алкинила.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей R<sup>22</sup> выбирается из водорода; -CN; и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup> и -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{22}$  и  $R^{23}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{24}$  выбирается из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$  и  $-CN$ .

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей  $R^{21}$  выбирается из:



#### Фармацевтические композиции.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах выполнения изобретения индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или не относящееся к человеку млекопитающее. При введении животному, такому как человеку, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще более предпочтительных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции содержат соединение, раскрытое в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент (например, противораковый агент). Неограничивающие примеры таких терапевтических агентов описаны ниже.

Подходящие пути введения включают, но без ограничения, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и топическое введение. Кроме того, только в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

В некоторых вариантах выполнения изобретения композицию соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей вводят локальным, а не системным способом, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в депо-препарате или препарате с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах выполнения изобретения составы длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах выполнения изобретения соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли доставляются в направленной системе доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах выполнения изобретения липосомы нацеливаются на орган и избирательно выбираются им. В еще других вариантах выполнения изобретения композиция предоставляется в форме композиции с быстрым высвобождением, в форме композиции с продленным высвобождением или в виде композиции с промежуточным высвобождением. В еще других вариантах выполнения

изобретения композицию вводят топически.

Соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли могут быть эффективными в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг в день, от 0,5 до 100 мг в день, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые могут применяться в некоторых вариантах выполнения изобретения. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводится соединение, подлежащего лечению субъекта, массы тела подлежащего лечению субъекта и предпочтения и опыта лечащего врача.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли вводятся в однократной дозе. Как правило, такое введение осуществляется путем инъекции, например внутривенной инъекции, чтобы быстро ввести агент. Тем не менее, по мере необходимости используются и другие пути. В некоторых вариантах выполнения изобретения для лечения острого состояния применяется однократная доза соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли вводятся в нескольких дозах. В некоторых вариантах дозирование представляет собой один, два, три, четыре, пять, шесть раз или более чем шесть раз в день. В других вариантах выполнения изобретения дозирование представляет собой один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте выполнения изобретения соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли и другой агент вводятся вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте выполнения изобретения введение соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей и агента продолжается в течение менее чем около 7 дней. В еще другом варианте выполнения изобретения введение продолжается более чем около 6 дней, более чем около 10 дней, более чем около 14 дней, более чем около 28 дней, более чем около двух месяцев, более чем около шести месяцев или один год или более. В некоторых случаях непрерывное дозирование достигается и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

Введение соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей может продолжаться до тех пор, пока это необходимо. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению вводится более чем 1, более чем 2, более чем 3, более чем 4, более чем 5, более чем 6, более чем 7, более чем 14 или более чем 28 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по изобретению вводят 28 дней или менее, 14 дней или менее, 7 дней или менее, 6 дней или менее, 5 дней или менее, 4 дня или менее, 3 дня или менее, 2 дня или менее или 1 день или его часть. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли вводятся длительно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

В некоторых вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли вводятся в дозах. В данной области известно, что из-за межсубъектной вариабельности в фармакокинетике соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Дозирование соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей может быть обнаружено путем рутинных экспериментов в свете настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли составляют в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции состоят из обычных способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут применяться фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и эксципиенты используются в качестве подходящих для составления описанных в настоящем документе фармацевтических композиций: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

Предлагаемые в настоящем документе фармацевтические композиции содержат соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый разбавитель(и), эксципиент(ы) или носитель(и). В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные соединения или соли вводятся в виде фармацевтических композиций, в которых соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли смешиваются с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии. Включенное в настоящий документ охватывает все комбинации активных агентов, изложенных в разделе о комбиниро-



ванной терапии ниже и по всему описанию. В конкретных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции включают одно или несколько соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтическая композиция, как используется в настоящем документе, относится к смеси соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах выполнения изобретения, относящихся к практическому применению способов лечения или применения, представленных в настоящем документе, терапевтически эффективные количества соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, расстройство или медицинское состояние, подлежащее лечению. В конкретных вариантах выполнения изобретения млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективные количества варьируются в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли используются отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей.

В одном варианте выполнения изобретения одно или несколько соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют в водном растворе. В конкретных вариантах выполнения изобретения водный раствор выбирается, только в качестве примера, из физиологически совместимого буфера, такого как раствор Ханка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах выполнения изобретения одно или несколько соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют для трансмукозального введения. В конкретных вариантах выполнения изобретения трансмукозальные составы включают пенетранты, которые подходят для барьера, который они должны преодолеть. В еще других вариантах выполнения изобретения, где соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составлены для других парентеральных инъекций, подходящие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах выполнения изобретения такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или эксципиенты.

В другом варианте выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составлены для перорального введения. Соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют путем объединения активных соединений с, например, фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. В различных вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют в пероральных дозированных формах, которые включают, только в качестве примера, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, кашицы, суспензии и т.п.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердого эксципиента с одним или более соединениями по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемыми солями, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если требуется, для получения таблеток или ядер драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах выполнения изобретения необязательно добавляются дезинтегрирующие агенты. Дезинтегрирующие агенты включают, только в качестве примера, поперечно сшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия.

В одном варианте выполнения изобретения лекарственные формы, такие как ядра драже и таблетки, снабжены одним или более подходящим покрытием. В конкретных вариантах выполнения изобретения для покрытия лекарственной формы используются концентрированные растворы сахара. Растворы сахара, необязательно, содержат дополнительные компоненты, такие как, только в качестве примера, гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители и/или пигменты также необязательно добавляются к покрытиям для целей идентификации. Кроме того, красители и/или пигменты необязательно используются для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевти-

чески приемлемых солей составляются в другие пероральные лекарственные формы. Пероральные лекарственные формы включают твердые капсулы (push-fit), изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах выполнения изобретения твердые капсулы (push-fit) содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителями. Наполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие, такие как крахмалы, и/или лубриканты, такие как тальк или стеарат магния и, необязательно, стабилизаторы. В других вариантах выполнения изобретения мягкие капсулы содержат одно или более активных соединений, которые растворяются или суспендируются в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более жирное масло, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, необязательно добавляются стабилизаторы.

В других вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей составляются для буккального или сублингвального введения. Составы, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают, только в качестве примера, таблетки, препараты для рассасывания или гели. В еще других вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составлены для парентеральной инъекции, включая составы, подходящие для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах выполнения изобретения композиции для инъекции представлены в единичной дозированной форме (например, в ампулах) или в контейнерах с несколькими дозами. К препаратам для инъекций необязательно добавляются консерванты. В еще других вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных транспортных средствах. Парентеральные инъекционные составы необязательно содержат вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В конкретных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах выполнения изобретения суспензии любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей получают в виде подходящих инъекционных масляных суспензий. Подходящие липофильные растворители или носители для применения в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, включают, только в качестве примера, жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. В некоторых конкретных вариантах выполнения изобретения инъекционные водные суспензии содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия содержит подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений для того, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов. В некоторых вариантах выполнения изобретения активный агент находится в форме порошка для приготовления раствора с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

В еще других вариантах выполнения изобретения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли вводят топически. Соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в виде разнообразных вводимых топически композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лечебные палочки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции необязательно содержат солиобилизаторы, стабилизаторы, средства для повышения тоничности, буферы и консерванты.

В еще других вариантах выполнения изобретения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляются для трансдермального введения. В трансдермальных составах могут использоваться трансдермальные устройства доставки и пластыри для чрескожной доставки и могут быть липофильными эмульсиями или забуференными водными растворами, растворенными и/или диспергированными в полимере или адгезиве. В различных вариантах выполнения изобретения такие пластыри сконструированы для непрерывной, пульсационной доставки или доставки по требованию фармацевтических агентов. В дополнительных вариантах выполнения изобретения трансдермальная доставка соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей осуществляется посредством ионтофоретических пластырей и тому подобно. В некоторых вариантах выполнения изобретения трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей. В конкретных вариантах выполнения изобретения скорость абсорбции замедляется при использовании регулирующих скорость мембран или путем удерживания соединения в полимерной матрице или геле. В альтернативных вариантах выполнения изобретения для усиления поглощения используются усилители абсорбции. Усилители абсорбции или носители включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют прохождению через кожу. Например, в одном варианте выполнения изобретения трансдермальные устройства находятся в форме повязки, содержащей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли необязательно с носителями, необязательно барьер

для регулирования скорости для доставки соединения на кожу субъекта с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени и средство для закрепления устройства на коже.

В других вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют для введения путем ингаляции. Различные формы, подходящие для введения путем ингаляции, включают, но без ограничения, аэрозоли, туманы или порошки. Фармацевтические композиции соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей удобно доставляются в виде аэрозольного спрея из герметизированных упаковок или небулайзера с использованием подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах выполнения изобретения дозированная единица аэрозоля под давлением определяется путем предоставления клапана для доставки измеренного количества. В некоторых вариантах выполнения изобретения капсулы и картриджи, такие как, только в качестве примера, из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержат порошковую смесь соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

В еще других вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли составляют в ректальные композиции, такие как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные основания для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ и т.п.

В суппозиторных формах композиций сначала плавится низкоплавкий воск, такой как, но без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в сочетании с маслом какао.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции состоят из любого общепринятым способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и эксципиенты могут быть необязательно использованы в качестве подходящих. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли, производятся обычным образом, таким как, только в качестве примера, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, левигации, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или сжатия.

Фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и по меньшей мере одно соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли, иногда упоминаемые в настоящем документе в качестве активного агента или ингредиента. Активный ингредиент может быть в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли могут быть в несольватированных или сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно содержат другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворов, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие терапевтически полезные вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли, включают приготовление соединений с одним или более инертными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями для образования твердого, полутвердого или жидкого вещества. Твердые композиции включают, но без ограничения, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, крахмальные капсулы (cachets) и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых растворено соединение, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые соли. Полутвердые композиции включают, но без ограничения, гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования в жидкости перед использованием, или эмульсии. Эти композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные pH агенты и т.д.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли, в качестве иллюстрации принимает форму жидкости, в которой агенты присутствуют в растворе, в суспензии или в обоих. Обычно, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть агента присутствует в растворе, а вторая часть агента присутствует в виде частиц в суспен-

зии в жидкой матрице. В некоторых вариантах выполнения изобретения жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах выполнения изобретения жидкая композиция является водной.

В некоторых вариантах выполнения изобретения водные суспензии содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих агентов. Полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлозу, и водонерастворимые полимеры, такие как сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Некоторые фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный для примера из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты и бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Фармацевтические композиции также необязательно включают солюбилизирующие агенты для облегчения растворимости описанного в настоящем документе соединения. Термин "солюбилизирующий агент" обычно включает агенты, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора агента. Некоторые приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, являются полезными в качестве солюбилизирующих агентов, также такими могут быть оф-тальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400 и гликолевые эфиры.

Фармацевтические композиции необязательно содержат один или более регулирующих pH агентов или буферных агентов, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и хлороводородная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы содержатся в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, пригодные композиции также необязательно содержат одну или более солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. К таким солям относятся соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и анионы, такие как хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, сульфат, тиосульфат или бисульфит; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Фармацевтические композиции необязательно содержат один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Фармацевтические композиции могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают глицириды полиоксиэтиленовых жирных кислот и растительных масел, например, полиоксиэтилен (60) гидрированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

Фармацевтические композиции могут содержать один или более антиоксидантов для повышения химической стабильности там, где это необходимо. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции в виде водной суспензии упаковывают в одноразовые контейнеры без повторного закрывания. В качестве альтернативы используются мультидозовые повторно закрываемые контейнеры, и в этом случае в композиции обычно включают консервант.

В некоторых вариантах выполнения изобретения используются системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами средств для доставки или носителей для доставки, пригодными в настоящем документе. В некоторых вариантах выполнения изобретения также используются органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах выполнения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли доставляются с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтический агент. В настоящем документе могут использоваться различные материалы с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах выполнения изобретения капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение от нескольких недель вплоть до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента применяются дополнительные стратегии стабилизации белка.

В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе составы содержат один или более антиоксидантов, хелатирующих металлы агентов, тиолосодержащих соединений и/или других общих стабилизирующих агентов. Примеры таких стабилизирующих агентов включают, но без ограничения: (a) от около 0,5 до около 2% мас./об. глицерина, (b) от около 0,1 до около 1% мас./об. метионина, (c) от около 0,1 до около 2% мас./об. монотиоглицерина, (d) от около 1 до около 10 мМ ЭДТА, (e) от около 0,01 до около 2% мас./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003 до около 0,02% мас./об. полисорбата 80, (g) от 0,001 до около 0,05% мас./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декст-

рансульфат, (к) циклодекстрины, (l) пентозановый полисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

В некоторых вариантах выполнения изобретения концентрация одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей, представленных в фармацевтических композициях, представляет собой менее чем около 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% мас./мас, мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах выполнения изобретения концентрация одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей, представленных в фармацевтической композиции, более чем около 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25 19, 18,75, 18,50, 18,25 18, 17,75, 17,50, 17,25 17, 16,75, 16,50, 16,25 16, 15,75, 15,50, 15,25 15, 14,75, 14,50, 14,25 14, 13,75, 13,50, 13,25 13, 12,75 12,50, 9,25, 9,25, 8,75, 8,50, 8,25 8,75, 12,25, 11,75, 7,75, 7,50, 7,25 7, 6,75, 6,50, 6,25 6, 5,75, 5,50, 5,25 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% мас./мас, мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах выполнения изобретения концентрация одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001 до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3 до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4 до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6 до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7 до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8 до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9 до приблизительно 12%, от приблизительно 1 до приблизительно 10% мас./мас, мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах выполнения изобретения концентрация одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9% мас./мас, мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах выполнения изобретения количество одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей равно или менее около 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г.

В некоторых вариантах выполнения изобретения количество одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей более чем около 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

В некоторых вариантах выполнения изобретения количество одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

Наборы/изделия производства.

Для использования в терапевтических применениях, описанных в настоящем документе, также предлагаются наборы и изделия производства. В некоторых вариантах выполнения изобретения такие наборы содержат носитель, упаковку или контейнер, который разделен на части для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и тому подобное, причем каждый контейнер(ы) содержит один из отдельных элементов, которые должны использоваться в описанный в настоящем документе способ. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры изготавливаются из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Представленные в настоящем документе изделия производства содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковочных фармацевтических продуктах включают те, которые находятся, например, в патентах США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры упаковочных фармацевтических материалов включают, но без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) содержит одно или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемые соли необязательно в композиции или в комбинации с другим агентом, как описано в настоящем документе. Контейнер(ы) необязательно имеет стерильную точку доступа (например, контейнер представляет собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожной инъекции). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием, или этикеткой, или инструкциями, относящимися к его применению в описанных в настоящем документе способах.

Например, набор обычно содержит один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желателен с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения соединения, описанного в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но без ограничения, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, этикетки носителей, упаковок, контейнеров, флаконов и/или пробирок с перечислением содержания и/или инструкций для применения и вкладыши с инструкциями по применению. Обычно также включается набор инструкций. Этикетка необязательно находится на контейнере или связана с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикрепляются, сформированы или выгравированы на самом контейнере, этикетка связана с контейнером, когда она присутствует в гнезде или на носителе, который также содержит контейнер, например, в виде вкладыша. Кроме того, этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно применяться для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке указаны направления для применения содержимого, такие как описанные в настоящем документе способы. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция представлена в упаковочном или диспенсерном устройстве, которое содержит одну или несколько единичных дозированных форм, содержащих соединение, представленное в настоящем документе. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Кроме того, упаковочное или диспенсерное устройство сопровождается инструкциями по введению. Кроме того, упаковка или диспенсер сопровождаются уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, где уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения человеку или ветеринарного введения. Например, такое уведомление представляет собой этикетку, одобренную Управлением США по контролю за Пищевыми Продуктами и Лекарственными Средствами для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или утвержденный вкладыш о продукте. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие предлагаемое в настоящем документе соединение, составляют в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в подходящий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

#### Способы.

Настоящее изобретение относится к способу ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией), включающему контактирование клетки с эффективным количеством одного или более соединений по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей. Ингибирование взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) можно оценить и продемонстрировать с помощью широкого круга способов, известных в данной области. Неограничивающие примеры включают указание на (a) снижение связывания менина с одним или более белками или фрагментами белка (например, MLL1, MLL2, слитый белок MLL, MLL с частичной тандемной дубликацией или их пептидного фрагмента); (b) снижение пролиферации клеток и/или жизнеспособности клеток; (c) увеличение дифференциации клеток; (d) снижение уровней нижестоящих мишеней MLL1, MLL2, слитого белка MLL и/или MLL с частичной тандемной дубликацией (например, Ноха 9, DLX2 и Meis 1) и/или (e) уменьшение объема опухоли и/или скорости роста опухоли. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или более из приведенного выше.

Изобретение также относится к способам применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения заболеваний, включая, но без ограничения, состояния, связанные с менином, MLL, MLL1, MLL2 и/или слитыми белками MLL (например, рака).

В некоторых вариантах выполнения изобретения предлагается способ лечения рака, включающий введение эффективного количества любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, включающих соединение по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемые

мые соли, нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак опосредуется слитым белком MLL. В других вариантах выполнения изобретения рак представляет собой лейкоз, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, рак печени, рак кожи или опухоль головного мозга. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой лейкоз.

В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения расстройства у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает определение, имеет ли субъект слитый белок MLL, и, если субъект определен как имеющий слитый белок MLL, то включает введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства.

Слитые белки MLL также были идентифицированы при гематологических злокачественных новообразованиях (например, типах рака, которые влияют на кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты выполнения изобретения направлены на введение соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X пациенту, нуждающемуся в лечении гематологической злокачественной опухоли. Такие злокачественные опухоли включают, но без ограничения, лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем описании соединения могут быть использованы для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), лейкоз волосатых клеток и/или другие лейкозы. В других вариантах выполнения соединения могут быть использованы для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

Определение того, может ли опухоль или рак содержать слитый белок MLL, можно провести путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей слитый белок MLL, путем оценки аминокислотной последовательности слитого белка MLL или путем оценки характеристик предполагаемого слитого белка MLL.

Способы детектирования нуклеотидной последовательности слитого белка MLL известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но без ограничения, анализы полимеразной цепной реакции - полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК (PCR-RFLP), полимеразной цепной реакции - одноцепочечного конформационного полиморфизма (PCR-SSCP), ПЦР-анализ в реальном времени, секвенирование ПЦР, анализы мутантой аллель-специфической ПЦР амплификации (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления с высоким разрешением и анализ микрочипов. В некоторых вариантах выполнения изобретения слитый белок MLL идентифицируют, например, с использованием способа прямого секвенирования конкретных областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в MLL или слитом гене-партнере. Эта методика идентифицирует все возможные мутации в области секвенирования.

Способы обнаружения слитого белка MLL известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но без ограничения, детектирование слитого белка MLL с использованием связывающего агента (например, антитела), специфичного для слитого белка, электрофореза и Вестерн-блоттинга белка и прямого пептидного секвенирования.

В способах обнаружения того, содержит ли опухоль или рак слитый белок MLL, можно использовать различные образцы. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец берется у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец берется у субъекта, имеющего рак или опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец представляет собой фиксированный формалином образец, помещенный в парафин. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец обрабатывают в клеточный лизат. В некоторых вариантах выполнения изобретения образец обрабатывают в ДНК или РНК.

Изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокортикальная карцинома детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичный тератоид, карцинома базальных клеток, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, опухоль зародышевых клеток, первичная лимфома, рак шейки матки, детские типы рака, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолипролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак



ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионуробластома, саркома Юинга, внечерепная опухоль зародышевых клеток, опухоль внеганглиальных зародышевых клеток, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоль зародышевых клеток, гестационная трофобластическая опухоль, лейкоз волосатых клеток, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипогарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почек, рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, долевая карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью с обнаруженными метастазами, карцинома средней линии, рак рта, множественные синдромы эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома меркель-клеток, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и параназального синуса, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмонарная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рак горла, тимомы и карциномы тимуса, рак щитовидной железы, рак переходных клеток почек и мочеочника, трофобластическая опухоль, необычные типы рака детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирусиндуцированный рак. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного расстройства, такого как неосложненная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноза или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)). В некоторых случаях способ относится к лечению лейкемии, гематологического злокачественного новообразования, рака солидной опухоли, рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы), рака молочной железы, саркомы Юинга, саркомы кости, первичной саркомы кости, Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, глиомы, глиобластомы, рака печени (например, гепатоцеллюлярной карциномы) или диабета. В некоторых случаях лейкоз включает AML, ALL, лейкоз смешанного происхождения или лейкозы с частичными tandemными дупликациями MLL.

В некоторых конкретных вариантах выполнения изобретения относится к способам лечения видов рака легких, причем способы включают введение эффективного количества любого вышеописанного соединения (или фармацевтической композиции, содержащей его), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак легких представляет собой немелкоклеточную карциному легких (NSCLC), например, аденокарциному, плоскоклеточную карциному легких или крупноклеточную карциному легких. В других вариантах выполнения изобретения рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. Другие раковые заболевания легких, поддающиеся лечению раскрытыми соединениями, включают, но без ограничения, железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

К субъектам, которые могут быть пролечены соединениями по изобретению или фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, стереоизомером, изотопологом, гидратом или производным соединений, согласно способам данного изобретения относятся, например, субъекты, у которых был диагностирован острый миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома у детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Буркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, опухоли эмбрионов, опухоль зародышевых клеток, первичная лимфома, рак шейки матки, детские типы рака, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолипролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингическая матка, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионуробластома, саркома эврига, внечерепная опухоль зародышевых клеток, опухоль зародышевых клеток экстраганала, рак глаз, волокнистая гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоль зародышевых клеток, гестационная трофобластическая опухоль, лейкоз волосатых клеток, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, рак гипогарингеальной системы, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, долевая карцинома *in situ* (LCIS), рак легких,



лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью с обнаруженными метастазами, карцинома средней линии, рак рта, множественные синдромы эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома меркель-клеток, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и параназального синуса, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмонарная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелко-клеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рак горла, тимомы и карциномы тимуса, рак щитовидной железы, рак переходных клеток почек и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные типы рака детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, вирус-индуцированный рак, лейкомия, гематологическая злокачественная опухоль, рак с солидной опухолью, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, саркома Юинга, саркома кости, первичная саркома кости, Т-клеточная пролимфоцитарная лейкомия, глиома, глиобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени или диабета.

В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекты, которых лечат соединениями по изобретению, включают субъектов, которые были диагностированы как имеющие не раковое гиперпролиферативное расстройство, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестенозы или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

Кроме того, изобретение относится к способам модуляции взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования менина с эффективным количеством соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемыми солями. Модуляция может ингибировать или активировать белковую активность менина, одного или более из связывающих его партнеров и/или одной или более из нижестоящих мишеней менина или одного или более связывающих его партнеров. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования менина с эффективным количеством соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемыми солями. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования клетки, ткани или органа, который экспрессирует менин, MLL1, MLL2, слитый белок MLL и/или MLL с частичной tandemной дубликацией. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования активности белка у субъекта, включая, но без ограничения, грызунов и млекопитающих (например, человека) путем введения субъекту эффективного количества соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент модуляции превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах выполнения изобретения процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в клетке путем контактирования клетки с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в клетке. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в ткани путем контактирования ткани с количеством соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в ткани. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в организме путем контактирования организма с количеством соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в организме. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка

MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у животного путем контактирования животного с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у животного. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у млекопитающего контактированием млекопитающего с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у млекопитающего. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у человека путем контактирования человека с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у человека. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, опосредованного взаимодействием менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Кроме того, изобретение предлагает способы стабилизации менина, включающие контактирование менина с соединением по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемыми солями. В некоторых вариантах выполнения изобретения стадия контактирования включает контактирование менина с количеством соединения, достаточным для стабилизации менина. В некоторых вариантах выполнения изобретения стадия контактирования происходит *in vivo*. В некоторых вариантах выполнения изобретения стадия контактирования происходит *in vitro*. В некоторых вариантах выполнения изобретения стадия контактирования происходит в клетке.

Изобретение также относится к способам лечения расстройства, опосредованного взаимодействием менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, слитым белком MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, изобретение относится к способам лечения расстройства, опосредованного хромосомной перегруппировкой на хромосоме 11q23 у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей.

Изобретение также относится к способам лечения заболевания или состояния путем введения эффективного количества соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей субъекту, страдающему от болезни или состояния.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или состояния путем введения соединения по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемых солей субъекту, страдающему заболеванием или состоянием, в котором соединение связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, слитым белком MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией).

Настоящее изобретение также относится к способам комбинированной терапии, в которых агент, известный для модуляции других путей, или других компонентов одного и того же пути, или даже перекрывающихся множеств целевых ферментов, используется в комбинации с соединением по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемыми солями. В одном аспекте такая терапия включает, но без ограничения, комбинацию одного или более соединений по изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами и лучевой терапией для обеспечения синергического или аддитивного терапевтического эффекта.

При желании, соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами Notch и/или ингибиторами c-Myb. При желании, соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами MLL-WDR5 и/или ингибиторами Dot 11.

В настоящее время в данной области техники известны многие химиотерапевтические средства, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по изобретению. В некоторых вариантах выполнения изобретения химиотерапевтическое средство выбирается из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов.

Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические агенты, цитотоксические агенты и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (Иматиниба Мезилат), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб), и Адриамицин, а также носитель химиотерапевтических агентов. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты,

такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодоба, карбоксон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфаорамид и триметилломеламин; производные азотистого иприта, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, оксид гидрохлорид мехлорэтамина, мелфалан, новембичин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромидин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксурин, андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; антиадrenalы, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; пополнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида глюкозид; аминолевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитропкрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлоротриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например, паклитаксел (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) и доцетаксел (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных. Кроме того, включенными подходящими химиотерапевтическими клеточными кондиционерами являются антигормональные агенты, которые действуют, чтобы регулировать или ингибировать действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4 (5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онпристон и торемифен (Fareston); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гoserelin; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; Кселода; ибандронат; камптотecin-11 (CPT-11); ингибитор RFS 2000 топоизомеразы; дифторметилорнитин (DMFO). При желании, соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с обычно назначаемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Абаговомаб, Акридинокарбоксамид, Адекватумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, Альфарадин, Алвоцидиб, 3-Аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, Амонафид, Антрацендион, иммунотоксины против CD22, Противоопухолевые агенты, Противоопухолевые травы, Апазиквон, Атипримод, Азатиоприн, Белотекан, Бендамустин, B-IBW 2992, Бирикодар, Бросталицин, Бриостатин, Бутионина сульфоксмин, CBV (химиотерапия), Каликулин, неспецифические к клеточному циклу противоопухолевые средства, Дихлоруксусная кислота, Дискодермол, Элсамитруцин, Эноцитабин, Эпотилон, Эрибулин, Эверолимус, Экзатекан, Эксисулинд, Ферругинол, Фородесин, Фосфестрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, Имексон, Имихимод, Индолокарбазол, Ирофулвен, Ланихидар, Ларотаксел, Леналидомид, Лукантон, Луртотекан, Мафосфамид, Митозоломид, Нафоксидин, Недаплатин, Олапариб, Ортатаксел, PAC-1, Раврау, Пиксантрон, ингибитор Протеасом, Ребеккамицин, Резихимод, Рубитекан, SN-38, Салиноспирамид А, Сапацитабин, Stanford V, Швайнсонин, Талапорфин, Тарихидар, Тегафур-урацил, Темодар, Тесетаксел, тетранитрат Триплатина, трис-(2-хлорэтил)амин, Троксацитабин, Урамустин, Вадимезан, Вилфлуниин, ZD6126 или Зосухидар.

Это изобретение также относится к способу применения соединений любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или их фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального клеточного роста или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методики проведения лучевой терапии известны в данной области, и эти методики могут быть использованы в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе. Введение соединения по изобретению в этой комбинированной терапии может быть определено, как описано в настоящем документе.

Лучевую терапию можно применять одним из нескольких способов или комбинированием способов, включая, без ограничения, внешнюю лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, имплантационное излучение, стереотактическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Используемый в настоящем документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, получаемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, помещенного в организм в опухоль или около нее или другой пролиферирующей ткани в области заболевания. Термин предназначен без ограничения включать воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, B-I-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве кондиционера для клеток по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может быть жидкостью, полученной из любого раствора радионуклида(ов), например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена с использованием суспензии подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидных веществ, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть в виде геля или радиоактивных микросфер.

Соединения или фармацевтические композиции по изобретению могут применяться в комбинации с количеством одного или более веществ, выбранных из агентов антиангиогенеза, ингибиторов передачи сигналов, антипролиферативных агентов, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Ингибиторы ангиогенеза, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназа 11), могут быть использованы в комбинации с соединением по изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе. Ингибиторы ангиогенеза включают, например, рапамицин, темси-ролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры пригодных ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алексикс), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172 (опубликовано 24 октября 1996 г.), WO 96/27583 (опубликовано 7 марта 1996 г.), заявке на европейский патент № 97304971.1 (подана 8 июля 1997 г.), заявке на европейский патент № 99308617.2 (подана 29 октября 1999 г.), WO 98/07697 (опубликовано 26 февраля 1998 г.), WO 98/03516 (опубликовано 29 января 1998 г.), WO 98/34918 (опубликовано 13 августа 1998 г.), WO 98/34915 (опубликовано 13 августа 1998 г.), WO 98/33768 (опубликовано 6 августа 1998 г.), WO 98/30566 (опубликовано 16 июля 1998 г.), публикации европейского патента 606,046 (опубликовано 13 июля 1994 г.), публикации европейского патента 931,788 (опубликовано 28 июля 1999 г.), WO 90/05719 (опубликовано 31 мая 1990 г.), WO 99/52910 (опубликовано 21 октября 1999 г.), WO 99/52889 (опубликовано 21 октября 1999 г.), WO 99/29667 (опубликованном 17 июня 1999 г.), международная заявка PCT/IB98/01113 (подана 21 июля 1998 г.), заявке на европейский патент № 99302232.1 (подана 25 марта 1999 г.), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (подана 3 июня 1999 г.), предварительной заявке Соединенных Штатов № 60/144644 (подана 12 августа 1999 г.), патенте Соединенных Штатов 5863949 (выдан 26 января 1999 г.), патенте Соединенных Штатов 5861510 (выдан 19 января 1999 г.) и публикации европейского патента 780,386 (опубликовано 25 июня 1997 г.), все из которых включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются те, которые имеют незначительную активность или не обладают активностью ингибировать MMP-1. Более предпочтительными являются те, которые избирательно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (например, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, пригодными для изобретения, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают, но без ограничения, хлороквин, 3-метиладенин, гидроксихлороквин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамид рибозид (AICAR), оикадасевую кислоту, подавляющие аутофаг алгальные токсины, которые ингибируют белковые фосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и препараты, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин рибозид и винбластин. Кроме того, также можно использовать антисмысловую или мРНК, которая ингибирует экспрессию белков, включая, но без ограничения, ATG5 (которые участвуют в аутофагии).

В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе соединения составляются или вводятся в сочетании с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примерами тканевых барьеров являются, но без ограничения, полисахариды, полигликаны, сепрафильм, интерсид и гиалуроновая кислота.

В некоторых вариантах выполнения изобретения лекарственные средства, которые вводятся в сочетании с описанными в настоящем документе соединениями, включают любые подходящие лекарственные средства, эффективно вводимые ингаляцией, например анальгетики, например кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангинальные препараты, например дилтиазем; антиаллергические средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил; противомикробные средства, например цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные средства, например метопролол; противовоспалительные средства, например беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, например носкапин; бронходилататоры, например, эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапроterenол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, сальбутамол, салметерол, тербуталин, изотарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]амино]метил]бензоэтанол; диуретики, например амилорид; антихолинергические средства, например ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, например кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, например аминофиллин, холина теофиллинат, лизина теофиллинат или теофиллин; и терапевтические белки и пептиды, например инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области будет ясно, что в соответствующих случаях лекарственные средства применяются в форме солей (например, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде кислотно-аддитивных солей), или сложных эфиров (например, низших алкиловых эфиров), или сольватов (например, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного средства.

Другие иллюстративные терапевтические агенты, пригодные для комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются перечисленными выше агентами, лучевую терапию, антагонисты гормонов, гормоны и их высвобождающие факторы, тироидные и анти тироидные препараты, эстрогены и прогестины, андрогены, адренокортикотропный гормон; адренокортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренокортикальных гормонов, инсулин, пероральные гипогликемические агенты и фармакологию эндокринной части поджелудочной железы, агенты, влияющие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратироидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витамина B, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины A, K и E, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные агенты; агенты, действующие на нервно-мышечный узел и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические препараты и агонисты или антагонисты адренергических рецепторов и агонисты и антагонисты рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT, серотонин).

Терапевтические агенты могут также включать агенты от боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамиин (серотонин), липидные вещества, которые образуются путем биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные агенты, обезболивающие-жаропонижающие агенты, агенты, которые ингибируют синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы-2, аутокоиды, гормоны паракрина, соматостатин, гастрин, цитокины, которые опосредуют взаимодействия, связанные с гуморальными и клеточными иммунными ответами, индуцированные липидами аутокоиды, эйкозаноиды,  $\beta$ -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, мембранные стабилизаторы и ингибиторы лейкотриена.

Дополнительные терапевтические агенты, рассматриваемые в настоящем документе, включают диуретики, вазопрессин, агенты, влияющие на консервацию воды почками, ренин, ангиотензин, агенты, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные агенты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты  $\beta$ -адренергических рецепторов, агенты для лечения гиперхолестеринемии и агенты для лечения дислипидемии.

Другие рассматриваемые терапевтические агенты включают лекарственные средства, применяемые для контроля кислотности желудка, агенты для лечения язв желудка, агенты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, прокинетические агенты, противорвотные агенты, агенты, применяемые при синдроме раздраженного кишечника, агенты, применяемые при диарее, агенты, применяемые для лечения запоров, агенты, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, агенты, применяемые в заболеваниях при желчевыводящих путях, заболеваний для лечения заболеваний поджелудочной железы. Терапевтические агенты, применяемые для лечения простейших инфекций, препараты, применяемые для лечения малярии, амебиаза, гиардиоза, трихомониаза, трипаносомоза и/или лейшманиоза, и/или препараты, применяемые при химиотерапии гельминтоза. Другие терапевтические агенты включают противомикробные агенты, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол хинолоны и агенты для при инфекциях мочевых путей, пенициллины, цефалоспорины и др.,  $\beta$ -лактамы антибиотиков, агент, содержащий аминокгликозид, ингибиторы синтеза белка, препараты, применяемые при химиотерапии

туберкулеза, комплексном заболевании *Mycobacterium avium* и проказе, противогрибковые агенты, противовирусные агенты, включая неретровирусные агенты и антиретровирусные агенты.

Примеры терапевтических антител, которые могут быть объединены с соединением по изобретению, включают, но без ограничения, антирецепторные тирозинкиназные антитела (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), анти-CD20 антитела (ритуксимаб, тозигумомаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, в способах, описанных в настоящем документе, рассматриваются терапевтические агенты, применяемые для иммуномодуляции, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, толерогены и иммуностимуляторы. Кроме того, рассматриваются терапевтические агенты, действующие на кровь и кроветворные органы, гематопозитические агенты, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянтные, тромболитические и антиагрегантные препараты.

Для лечения почечной карциномы можно комбинировать соединение по настоящему изобретению с сорафенибом и/или авастинном. Для лечения нарушения эндометрия можно комбинировать соединение по настоящему изобретению с доксорубинцином, таксотером (таксолом) и/или цисплатином (карбоплатином). Для лечения рака яичников можно комбинировать соединение по настоящему изобретению с цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубинцином, топотеканом и/или тамоксифеном. Для лечения рака молочной железы можно комбинировать соединение по настоящему изобретению с таксотером (таксолом), гемцитабином (капецитабином), тамоксифеном, летрозолом, тарцева, лапатинибом, PD0325901, авастинном, герцептином, OSI-906 и/или OSI-930. Для лечения рака легких можно комбинировать соединение по настоящему изобретению с таксотером (таксолом), гемцитабином, цисплатином, пеметрекседом, Tarceva, PD0325901 и/или авастинном.

Другие терапевтические агенты, которые можно комбинировать с соединением по изобретению, можно найти в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman или Physician's Desk Reference, обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

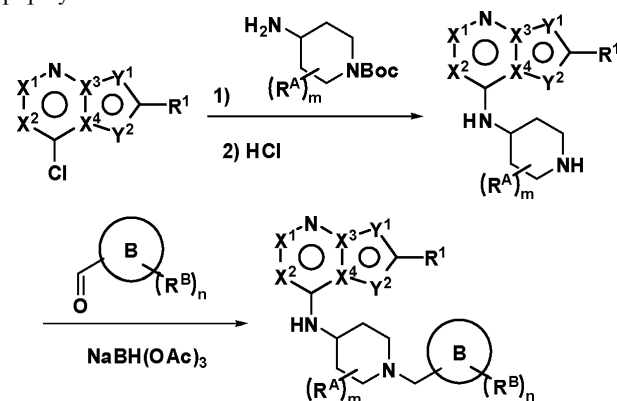
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинации с агентами, описанными в настоящем документе, или другими подходящими агентами в зависимости от состояния, подвергаемого лечению. Следовательно, в некоторых вариантах выполнения изобретения одно или несколько соединений по изобретению будут совместно вводиться с другими агентами, как описано выше. При использовании в комбинированной терапии соединения, описанные в настоящем документе, вводятся со вторым агентом одновременно или раздельно. Это введение в комбинации может включать одновременное введение двух агентов в одной и той же дозированной форме, одновременное введение в отдельных дозированных формах и раздельное введение. То есть, описанное в настоящем документе соединение и любой из описанных выше агентов могут быть составлены вместе в одной и той же дозированной форме и введены одновременно. Альтернативно, соединение по изобретению и любой из агентов, описанных выше, могут вводиться одновременно, причем оба агента присутствуют в отдельных препаратах. В другом альтернативном варианте соединения по настоящему изобретению можно вводить сразу после и любых агентов, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах выполнения раздельного протокола введения соединения по изобретению и любой из агентов, описанных выше, вводят в пределах нескольких минут друг от друга, или в пределах нескольких часов друг от друга, или в пределах нескольких дней друг от друга.

Приведенные ниже примеры и способы получения далее иллюстрируют и являются примерами соединений по настоящему изобретению и способов получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен рамками следующих примеров и способов получения. В следующих примерах и во всем описании и формуле изобретения молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют как рацемическая смесь. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют как рацемическая смесь диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

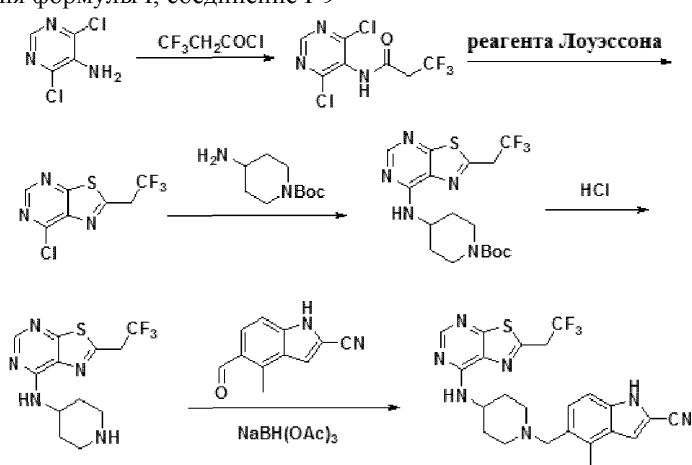
## Примеры

Неограничивающие примеры синтеза соединений.

Синтез соединения формулы I

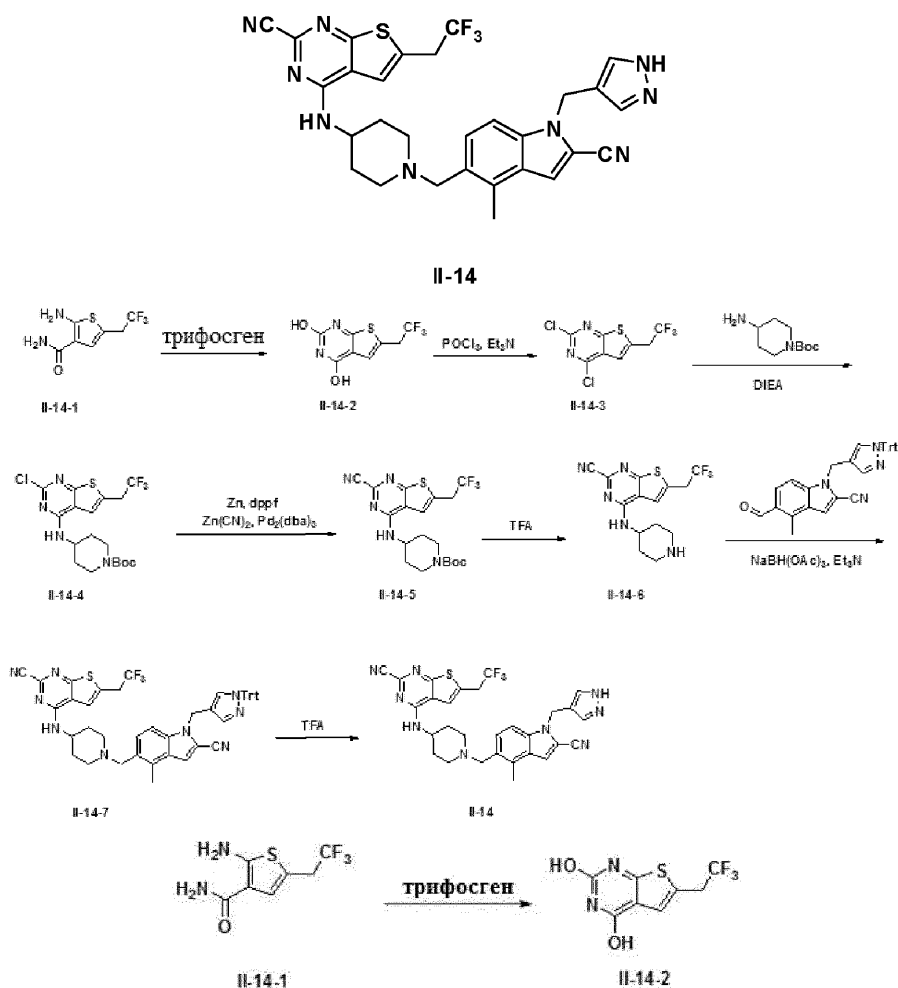


Синтез соединения формулы I, соединение I-9

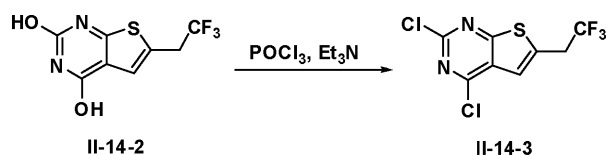


Общий путь синтеза: С

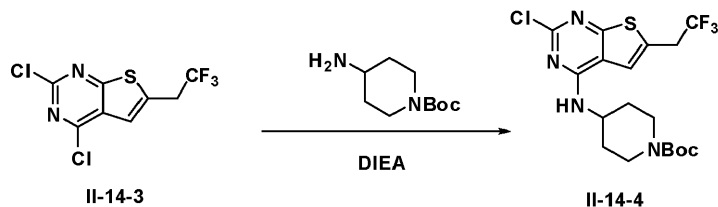
Соединения, включая, но без ограничения, II-1, II-3, II-4, II-7, II-10, II-11, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18 и II-19, могут быть синтезированы с использованием процедуры, аналогичной общему пути синтеза С.



Раствор II-14-1 (2,24 г) и трифосгена (1,80 г) в 50 мл диоксана кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного II-14-2 (3,0 г, 100%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

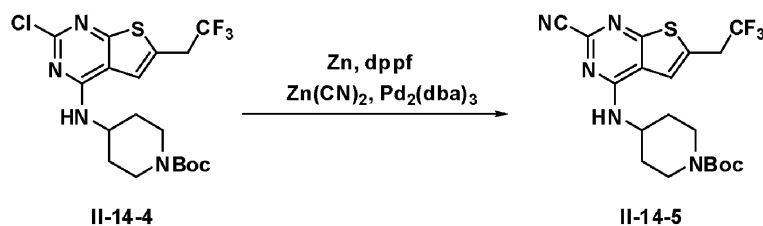


К раствору неочищенного II-14-2 (1,0 г) в  $\text{POCl}_3$  (25 мл) добавляли  $\text{PCl}_5$  (1,7 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли DCM перед медленным добавлением ледяной воды. Смесь экстрагировали DCM три раза и органический раствор промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , сушили и концентрировали. Полученный неочищенный II-14-3 использовали на следующей стадии без дальнейших очисток.

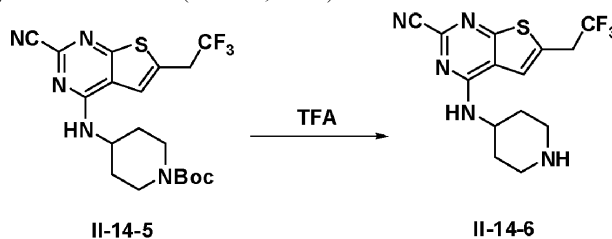


Раствор II-14-3 (750 мг), трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (680 мг) и DIEA (680 мг) в 20 мл THF нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (PE/EA = 5:1) с получением II-14-4 (500 мг, 42%).

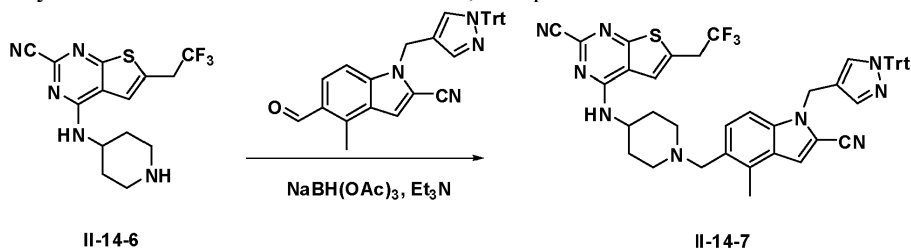




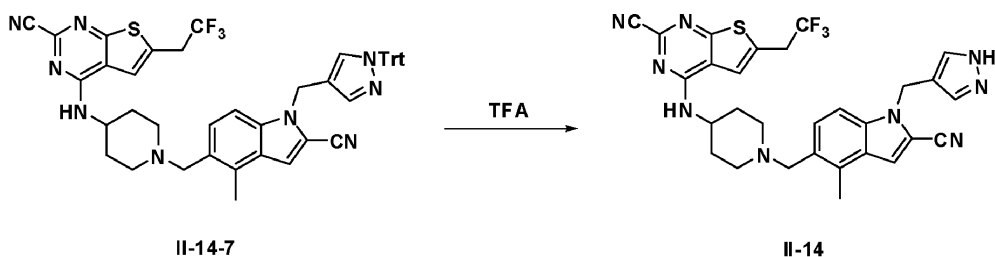
Раствор II-14-4 (450 мг),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (80 мг), DPPF (100 мг),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (100 мг) и Zn (13 мг) в 20 мл NMP был нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (PE/EA = 3:1) с получением II-14-5 (200 мг, 45%).



Раствор II-14-5 (100 мг) в 6 мл соразвителей TFA/DCM 1:1 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Полученную смесь концентрировали с получением 120 мг неочищенного II-14-6, который использовали без дальнейших очисток.



Раствор неочищенного II-14-6 (77 мг), 5-формил-4-метил-1-((1-тритил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (137 мг),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (290 мг) и TEA (140 мг) в 10 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM. Органический раствор промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (DCM/MeOH = 50:1) с получением II-14-7 (60 мг, 32%).

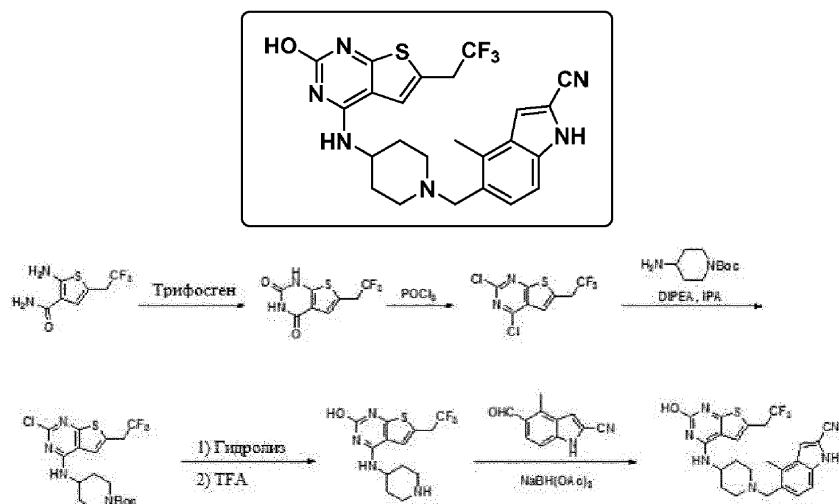


Раствор II-14-7 (60 мг) в 6 мл 1:1 TFA/DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Полученную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (DCM/MeOH = 20:1) с получением II-14 (25 мг, 59%).

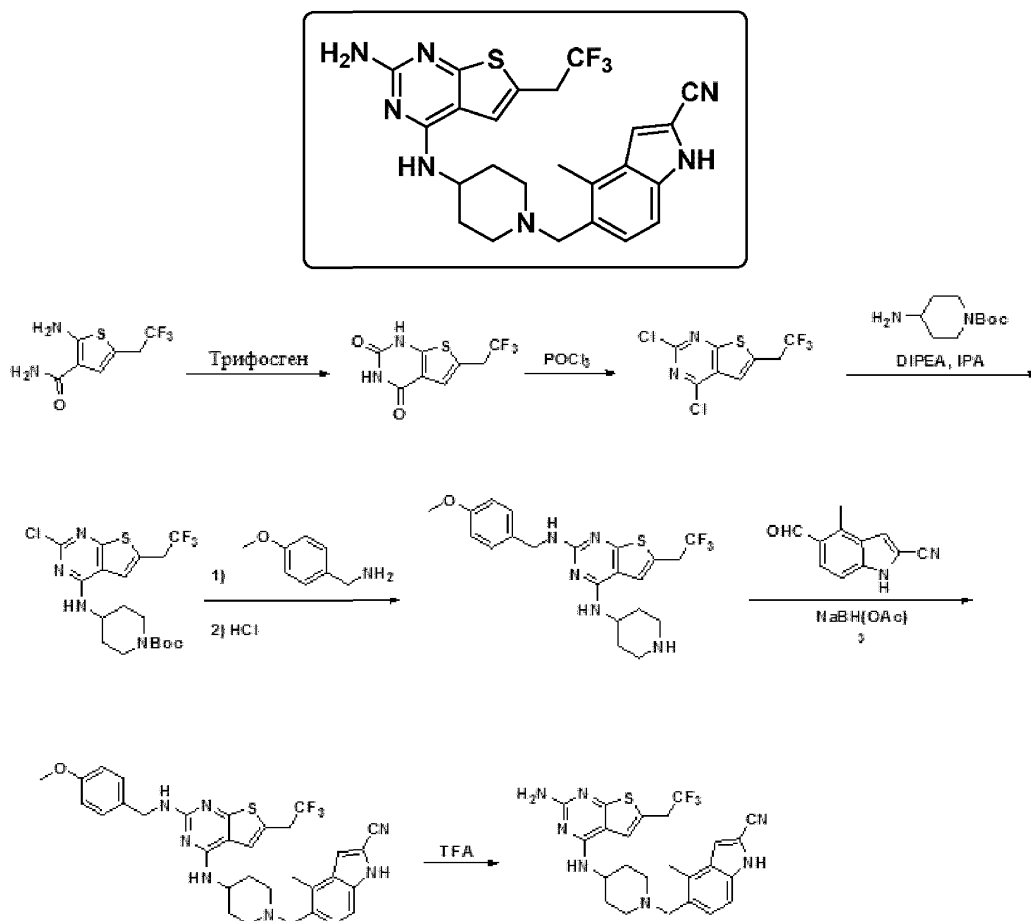
ESI-MS  $m/z$ : 590 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 12.83 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

Синтез соединения формулы II, соединение II-1



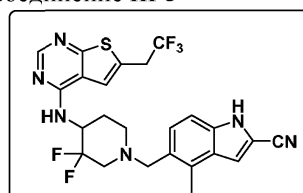
Синтез соединения формулы II, соединение II-3

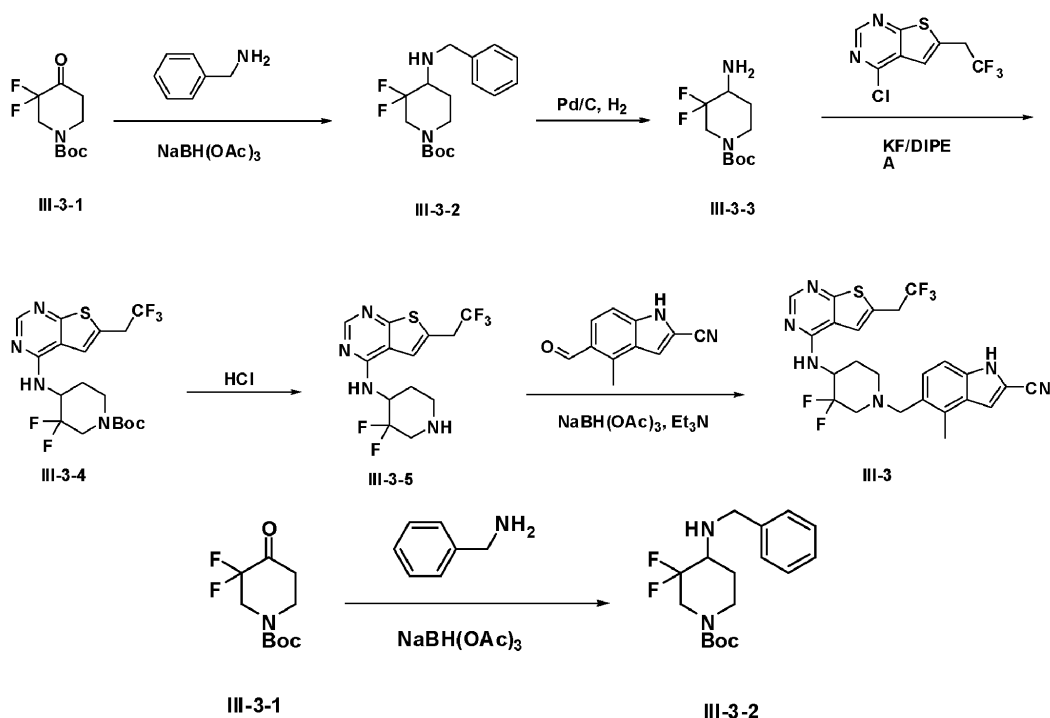


Общий путь синтеза В.

Соединения, включая, но без ограничения, III-3, IV-2, IV-8, IV-9, V-13 и V-15, могут быть синтезированы с использованием процедуры, аналогичной общему пути синтеза В.

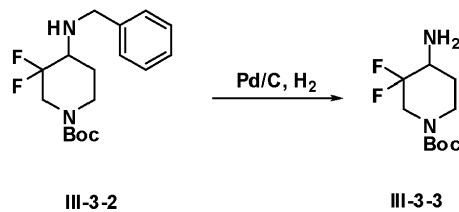
Синтез соединения формулы III, соединение III-3





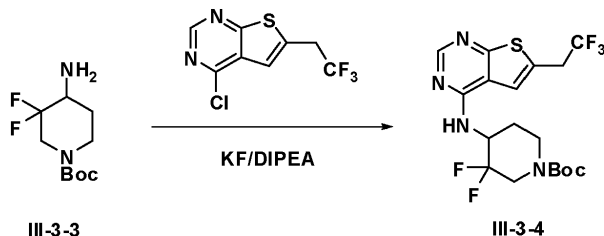
К раствору III-3-1 (750 мг, 3,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли фенилметанамин (440 мг, 4,1 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (298 мг, 15,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 5:1) с получением III-3-2 (500 мг, выход: 48%) в виде бесцветного масла.

ESI-MS  $m/z$ : 327(M+H).



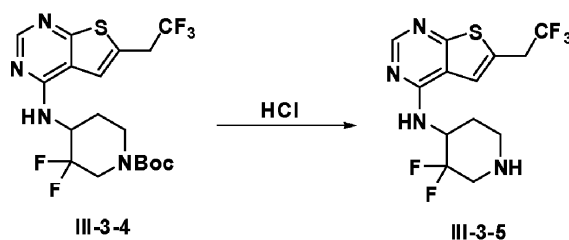
Смесь III-3-2 (500 мг, 1,53 ммоль) и влажного Pd/C (10%) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок промывали MeOH и этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением III-3-3 (334 мг, выход: 92%) в виде бесцветного масла.

ESI-MS  $m/z$ : 181 (M-56+H).



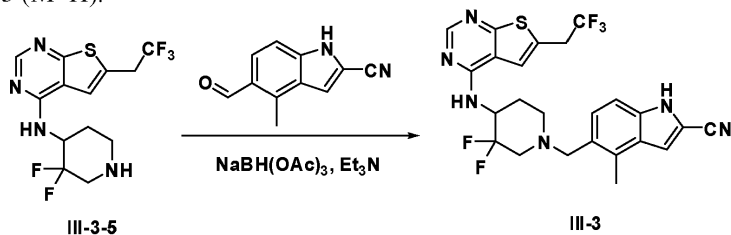
Смесь III-3-3 (360 мг, 1,42 ммоль), трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (334 мг, 1,42 ммоль) в изопропанол (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 2:1) с получением III-3-4 (110 мг, выход: 17%).

ESI-MS  $m/z$ : 453 (M+H).



Смесь III-3-4 (110 мг, 0,24 ммоль) в HCl/MeOH (4н.) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением 100 мг неочищенного гидрохлорида III-3-5 в виде белого твердого вещества.

ESI-MS  $m/z$ : 353 (M+H).

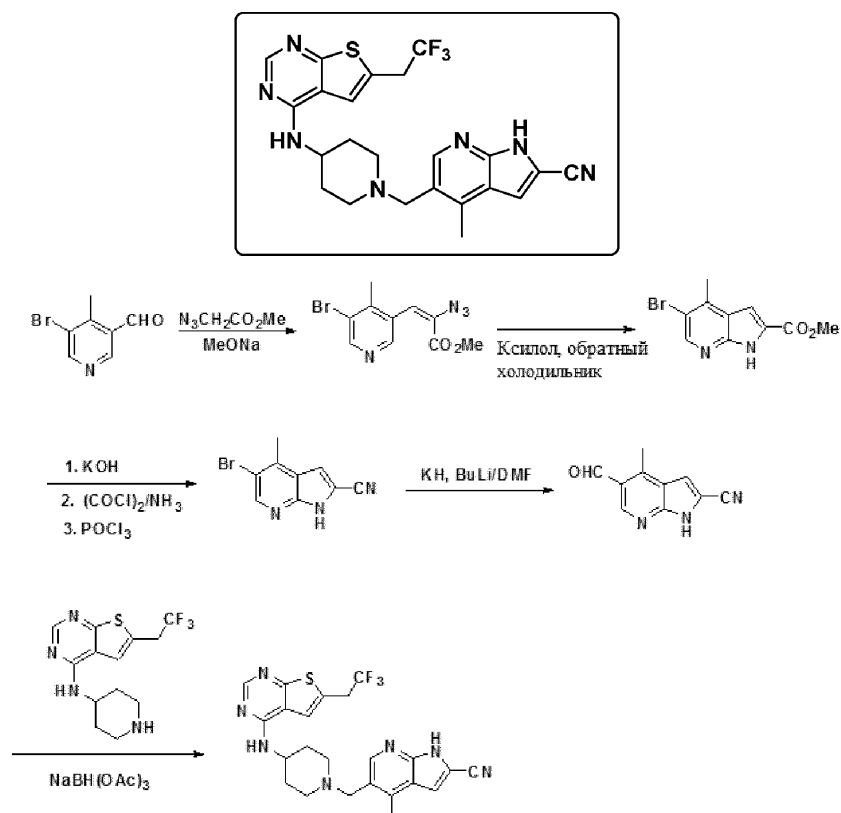


Смесь неочищенного гидрохлорида III-3-5 (100 мг, 0,24 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (87 мг, 0,48 ммоль), TEA (0,20 мл, 1,44 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (300 мг, 1,44 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали рассолом. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 2:1) с получением III-3 (17 мг, выход: 14%).

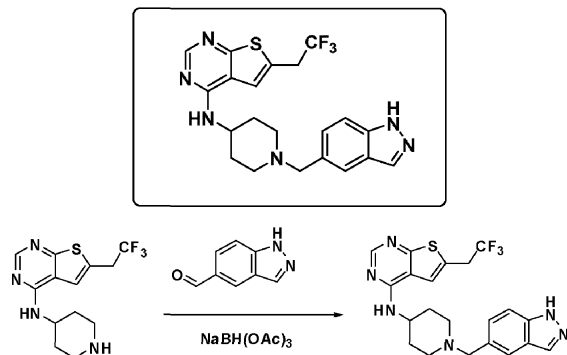
ESI-MS  $m/z$ : 521 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.78 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.76-4.90 (m, 1H), 3.52-3.77 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.33-2.53 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H).

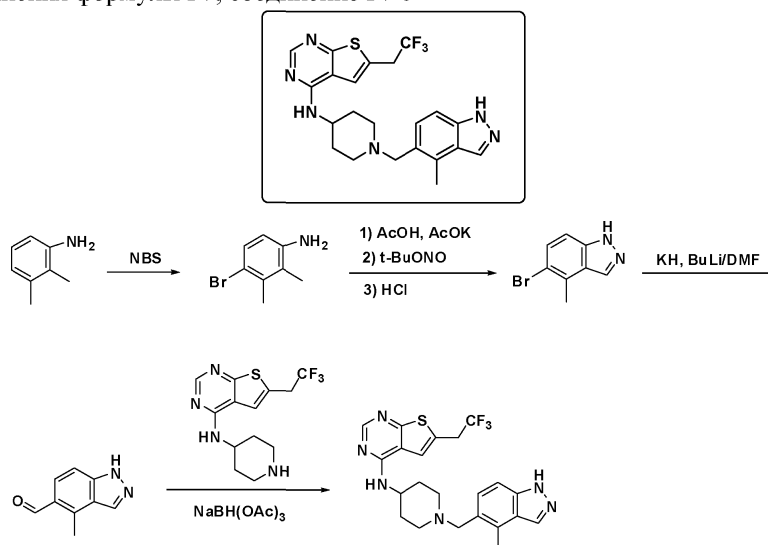
Синтез соединения формулы IV, соединение IV-2



Синтез соединения формулы IV, соединение IV-8



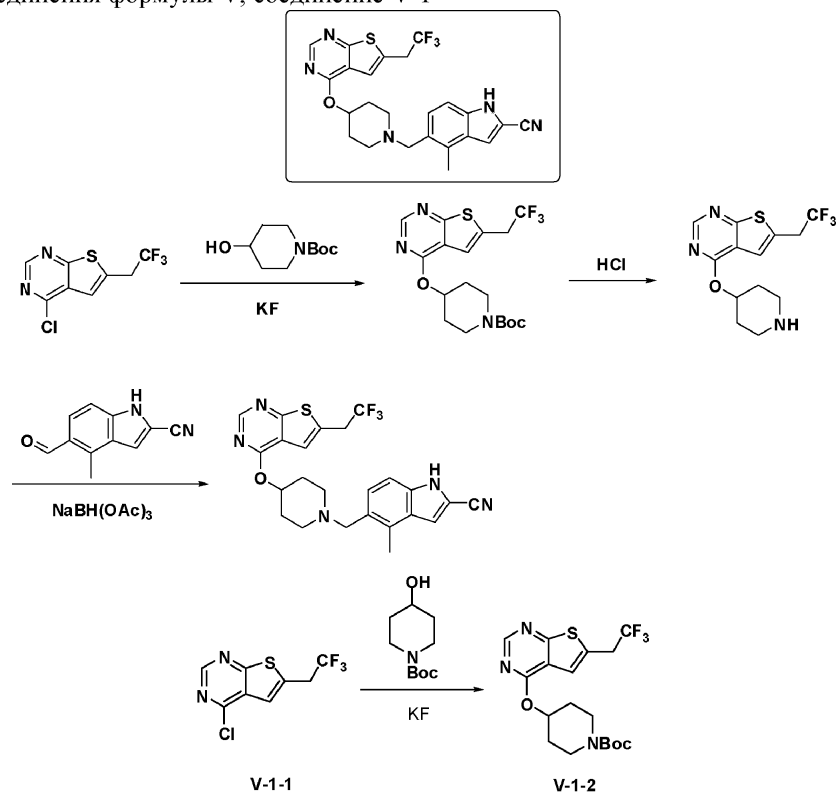
Синтез соединения формулы IV, соединение IV-9



Общий путь синтеза А.

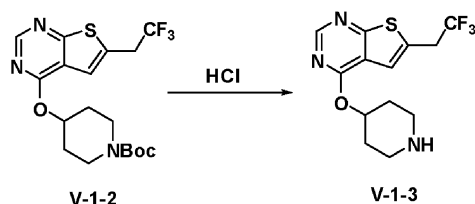
Соединения, включая, но без ограничения, V-1, могут быть синтезированы с использованием процедуры, аналогичной общему пути синтеза А.

Синтез соединения формулы V, соединение V-1



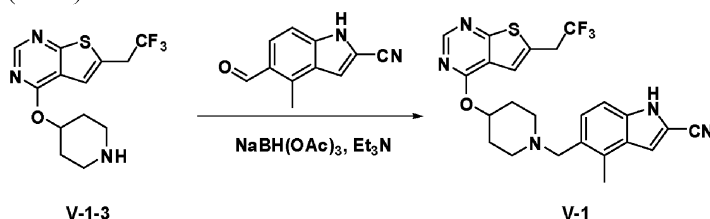
Смесь V-1-1 (250 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,2 ммоль), KF (298 мг, 15,0 ммоль) в DMSO (15 мл) при 100°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 3:1) с получением V-1-2 (130 мг, выход: 31%) в виде бесцветного масла.

ESI-MS m/z: 418 (M+H).



Смесь V-1-2 (130 мг, 0,31 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида V-1-3 (98 мг, выход: 89%) в виде белого твердого вещества.

ESI-MS m/z: 318(M+H).



Смесь неочищенного гидрохлорида V-1-3 (98 мг, 0,28 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (86 мг, 0,42 ммоль), TEA (0,26 мл, 1,68 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (394 мг, 1,68 ммоль) в DCM (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали рассолом. Органический раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 30:1) с получением V-1 (10 мг, выход: 7,5%).

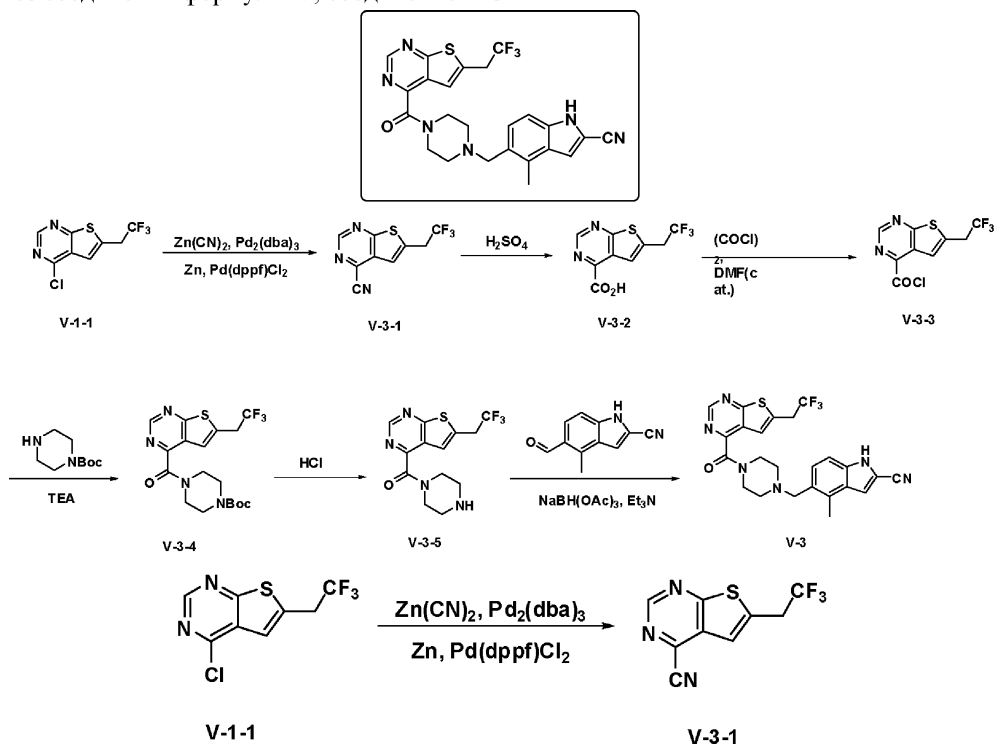
ESI-MS m/z: 486 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.82 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.39-5.41 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 4H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 5H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H).

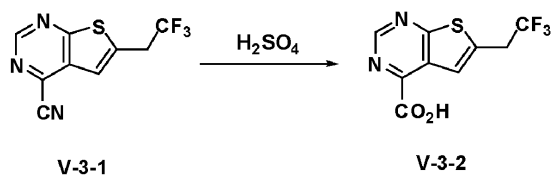
Общий путь синтеза D.

Соединения, включая, но без ограничения, V-3, могут быть синтезированы с использованием процедуры, аналогичной общему пути синтеза D.

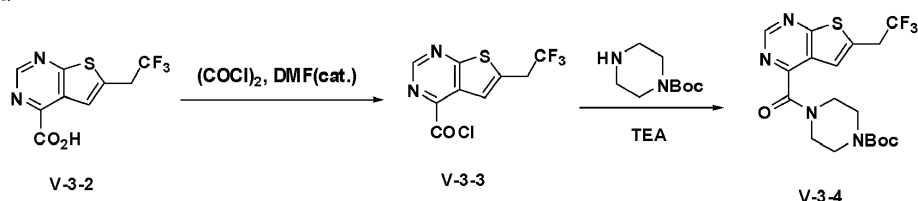
Синтез соединения формулы V, соединение V-3



Смесь V-1-1 (125 мг, 0,5 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (60 мг, 0,5 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 мг, 0,005 ммоль), Zn (3 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4 мг, 0,005 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при 130°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 10 ч. TLC показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между EA и  $\text{H}_2\text{O}$  и органический слой промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 5:1~1:1) с получением V-3-1 (60 мг, выход: 49%).

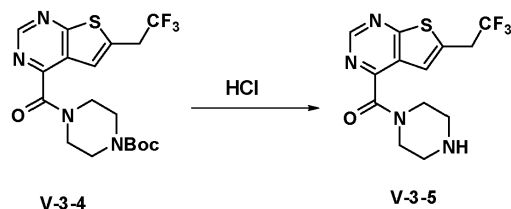


Суспензию V-3-1 (500 мг, 2 ммоль) в 20 мл примерно 10N водного раствора  $\text{H}_2\text{SO}_4$  перемешивали при 100°C в течение 6 ч. TLC показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь экстрагировали EA, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного V-3-2 в виде коричневого твердого вещества (200 мг, 40%), который использовали на следующей стадии без дальнейших очисток.

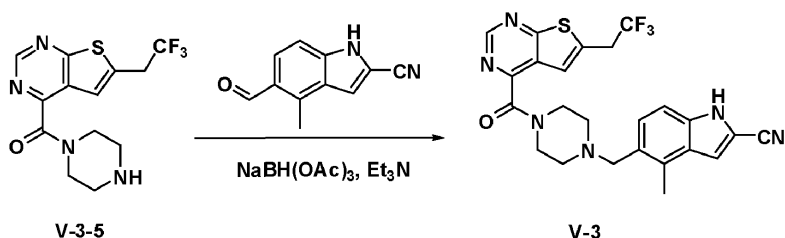


К раствору неочищенного V-3-2 (400 мг, 1,53 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (194 мг, 1,53 ммоль) и одну каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного хлорида V-3-3, который использовали на следующей стадии без дальнейших очисток.

К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (854 мг, 4,6 ммоль) и TEA (929 мг, 9,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли раствор неочищенного хлорида V-3-3 в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом. Раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 3:1-1:1) с получением V-3-4 в виде твердого вещества (300 мг, выход: 46%, 2 стадии).



Раствор V-3-4 (120 мг, 0,3 ммоль) в  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток разбавляли DCM и промывали  $\text{NaHCO}_3$ . Органический раствор промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного V-3-5 в виде желтого масла (120 мг).



Смесь неочищенного V-3-5 (120 мг, 0,3 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (130 мг, 0,6 ммоль) и TEA (300 мг, 3 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,5 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между DCM и  $\text{NaHCO}_3$ . Органический раствор промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (DCM:MeOH = 20:1) с получением V-3 в виде желтого твердого вещества (20 мг, выход: 19%).

ESI-MS  $m/z$ : 499.15 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.22 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (m, 2H).

Неограничивающие примеры экспериментальных анализов.

Анализ флуоресцентной поляризации.

Этот пример иллюстрирует анализ, эффективный для мониторинга связывания MLL с менином. Эксперименты конкурентной флуоресцентной поляризации (FP) проводятся для определения эффективности, с которой соединение ингибирует взаимодействие менин-MLL, сообщаются как значение IC<sub>50</sub>. Меченный флуоресцеином пептид, содержащий мотив связывания с высокой аффинностью к менину, обнаруженный в MLL, получают в соответствии с Yokoyama et al. (Cell, 2005, 123(2): 207-218), включенной в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Связывание меченого пептида (1,7 кДа) с гораздо большим менином (~67 кДа) сопровождается значительным изменением времени ротиционной корреляции флуорофора, что приводит к существенному увеличению флуоресцентной поляризации и флуоресцентной анизотропии (возбуждение при 500 нм, эмиссия при 525 нм). Эффективность, с которой соединение ингибирует взаимодействие менин-MLL, измеряется в эксперименте конкурентной FP, где уменьшение флуоресцентной анизотропии коррелирует с ингибированием взаимодействия и используется в качестве регистрируемого показателя для определения IC<sub>50</sub>.

Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) используют в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов анализа FP. В некоторых вариантах выполнения изобретения анализ HTRF является основным анализом, а анализ FP используется в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов. HTRF основан на безызлучательном переносе энергии долгоживущей эмиссии из донора криптоата Европия (Eu<sup>3+</sup>-криптит) в акцептор аллофикоцианин (XL665) в сочетании с детектированием с разрешением по времени. Донор Eu<sup>3+</sup>-криптит конъюгируется с мышинным моноклональным антителом против 6His (которое связывает меченный His менин), а акцептор XL665 конъюгируется со стрептавидином (который связывает биотинилированный пептид MLL). Когда эти два флуорофора сведены вместе при взаимодействии менина с пептидом MLL, то перенос энергии на акцептор приводит к увеличению флуоресцентного излучения при 665 нм и увеличению отношения HTRF (интенсивность излучения при 665 нм/интенсивность излучения при 620 нм). Ингибирование взаимодействия менин-MLL отделяет донор от акцептора, что приводит к уменьшению эмиссии при 665 нм и уменьшению отношения HTRF.

Анализ взаимодействия менина.

Подготовка образца: 2,5 мкл 100 мкМ соединения добавляют к 47,5 мкл 526 нМ менина в PBS (5 мкМ соединения 500 нМ менина в 5% DMSO конечной концентрации). Реакцию выдерживают при комнатной температуре для переменных продолжительностей времени и останавливают с помощью 2,5 мкл 4% муравьиной кислоты (FA, 0,2% конечной концентрации).

Способ.

Для сбора данных образцов использовали Thermo Finnigan Surveyor Autosampler, детектор PDA Plus UV и MS Pump вместе с линейной масс-спектрометрической ионной ловушкой LTQ под управлением программного обеспечения XCalibur. 5 мкл образца в режиме "no waste" вводили в Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (предохранительная колонка) 2×4,00 мм при 45°C. Композиция подвижной фазы: буфер А (95:5 вода:ацетонитрил, 0,1% FA) и буфер В (ацетонитрил, 0,1% FA). Использовали элюирование с градиентом с начальной подвижной фазой 85:15 (буфер А:В) и скоростью потока 250 мкл/мин. После инъекции 85:15 А:В выдерживали в течение 1,3 мин, буфер В увеличивали до 90% в течение 3,2 мин, выдерживали в течение 1 мин, а затем возвращали в начальные условия через 0,1 мин и выдерживали в течение 2,4 мин. Общее время работы составило 8 мин. В течение первых 2 мин способа отбора проб использовали клапан переборки после колонки, действующий для направления солей из свободного объема в отходы. Между каждой инъекцией образца использовали холостую пробу буфера А. Использовали промывку иглы 1:1 ацетонитрил:вода с 0,1% FA. В источнике электрораспылительной ионизации (ESI) использовалась капиллярная температура 300°C, 40 единиц расхода защитного газа, 20 единиц расхода вспомогательного газа, 3 единицы расхода продувочного газа, напряжение распылителя 3,5 кВ, трубчатая линза на 120 В.

Сбор данных.

Сбор данных был выполнен в режиме полного сканирования положительных ионов 550-1500 Да, 10 микроскано, максимальное время ионизации 200 мс.

Анализ данных.

Масс-спектры белка были получены в виде файлов данных XCalibur. Лучшие сканы были суммированы с помощью XCalibur Qual Browser. Спектры отображали с помощью "View/Spectrum List" с опцией Display для отображения всех пиков. Меню Edit/Copy использовалось для копирования масс-спектра в буфер обмена ПК. Спектр в буфере обмена ПК был вставлен в Excel. Первые два столбца (m/z и интенсивность) были сохранены, а третий столбец (Relative) удален. Остальные два столбца были затем сохранены из Excel в виде файла с разделителями табуляции (m/z и интенсивность) в виде filename.txt. Затем была использована программа Masslynx Databridge для преобразования файла с разделителями табуляции filename.txt в формат Masslynx. В некоторых случаях в Masslynx применялась внешняя калибровка с



использованием (аналогично преобразованному) спектра миоглобина для коррекции значений  $m/z$  данных  $m/z$  для белка менина. Программное обеспечение MaxEnt1 из программного пакета MassLynx использовалось для деконволюции масс-спектра, чтобы получить среднее значение MW белка(ов). Процент образования ковалентного аддукта определяли по деконволюционному спектру и использовали для расчета скорости реакции ( $k$ ) ковалентной реакции.

Анализ пролиферации клеток.

Способность соединения по настоящему изобретению ингибировать рост клеток, таких как клетки лейкоза человека, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, клетки костного мозга (BMC), MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 и NB4, тестировали с использованием анализа жизнеспособности, такого как Promega CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega Technical Bulletin, 2015, "CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay": 1-15, включенный в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Клетки высевают при соответствующих концентрациях, например, около  $1 \times 10^5$  -  $2 \times 10^5$  клеток/лунку в 96-луночном планшете. Соединение по настоящему изобретению добавляют с концентрацией вплоть до около 2 мкМ с восемью 2-кратными серийными разведениями для каждого соединения. Клетки инкубируют при 37°C в течение определенного периода времени, например 72 ч, затем подсчитывают клетки в контрольных лунках. Среду изменяют для восстановления номеров жизнеспособных клеток до исходной концентрации, а соединения подают повторно. Пролиферацию измеряют примерно через около 72 ч с использованием реагентов Promega CellTiter-Glo® в соответствии с инструкциями к набору.

Анализ RT-PCR нисходящих мишеней слитых белков MLL.

Влияние соединения по настоящему изобретению на экспрессию одной или более нисходящих мишеней слитых белков MLL оценивают с помощью RT-PCR. Клетки, такие как VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, клетки костного мозга (BMCs), MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 и NB4 обрабатывают эффективной концентрацией соединения в течение около 7 дней или менее и затем общую РНК экстрагируют из клеток с использованием RNeasy mini kit (QIAGEN). Общую РНК транскрибируют с обратной связью с использованием High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) и относительную количественную оценку соответствующих транскриптов гена (например, Noxa9, DLX2 и Meis1) определяют с помощью PCR в реальном времени. Ожидается, что эффективное ингибирование взаимодействия менин-MLL приведет к снижению регуляции нисходящих мишеней MLL, включая Noxa9, DLX2 и Meis1.

Фармакокинетические исследования на мышах.

Фармакокинетику ингибиторов менин-MLL определяют у самок мышей C57BL/6 после внутривенного (iv) дозирования 15 мг/кг и перорального дозирования (po) 30 мг/кг. Соединения растворяют в носителе, содержащем 25% (об./об.) DMSO, 25% (об./об.) PEG-400 и 50% (об./об.) PBS. Серийные образцы крови (50 мкл) собирают в течение 24 ч, центрифугируют при 15000 об/мин в течение 10 мин и сохраняют для анализа. Концентрации соединений в плазме определяются методом LC-MS/MS, разработанным и подтвержденным для этого исследования. Метод LC-MS/MS состоит из системы Agilent 1200 HPLC, и хроматографическое разделение испытуемого соединения достигается с использованием колонки Agilent Zorbax Extend-C18 (5 см×2.1 мм, 3.5 мкм; Waters). Для обнаружения используется масс-спектрометр AB Sciex QTrap 3200, снабженный источником электрораспылительной ионизации (ABI-Sciex, Toronto, Canada) в режиме мониторинга множественных реакций положительных ионов (MRM). Все фармакокинетические параметры рассчитываются по бескомпарментным методам с использованием WinNonlin® version 3.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Исследование эффективности на ксенотрансплантатной модели опухоли на мышах.

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с руководящими принципами, утвержденными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 8-10-недельные самки бестимусных (nu/nu) мышей. Клетки лейкоза, такие как клетки лейкоза человека MV4-11, доступные от ATCC, имплантируются подкожно через иглу самкам бестимусных мышей ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь). Когда опухоль у мыши достигает размера приблизительно от 150 до 250 мм<sup>3</sup>, мышей, несущих опухоль, случайным образом назначают в контрольную группу с носителем или группу с лечением (8 животных на группу). Животных лечили соединением по настоящему изобретению посредством перорального введения через желудочный зонд или внутривентральной инъекции с соответствующими количествами и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. Объем подкожной опухоли у бестимусных мышей и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ( $V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) / 2$ ). Процент ингибирования роста опухоли (%TGI =  $1 - [\text{изменение объема опухоли в группе лечения} / \text{изменение объема опухоли в контрольной группе}] \times 100$ ) используется для оценки противоопухолевой эффективности. Статистическую значимость оценивают с использованием одностороннего двухвыборочного  $t$  критерия.  $P < 0,05$  считается статистически значимым.

Исследование эффективности на ксенотрансплантатной модели опухоли предстательной железы.

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Родительские клетки рака предстательной железы, такие как клетки VCaP или LNCaP-AR, имплантируются подкожно самцам мышей CB.17.SCID ( $3-4 \times 10^6$  клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигает ощутимого размера приблизительно  $80 \text{ мм}^3$ , несущие опухоль мыши случайным образом назначаются в группу контроля с носителем или в группу лечения (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат  $40 \text{ мг/кг}$  соединения по настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции в течение двух недель, затем 5 дней в неделю. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ( $V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2)/2$ ).

Исследование эффективности на ксенотрансплантатной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (VCaP).

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Родительские клетки рака предстательной железы, такие как клетки VCaP, имплантируются подкожно самцам мышей CB.17.SCID ( $3-4 \times 10^6$  клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигает размера приблизительно  $200-300 \text{ мм}^3$ , несущих опухоль мышей физически кастрируют и наблюдают за регрессией и восстановлением опухоли до приблизительно  $150 \text{ мм}^3$ . Мышей, несущих опухоль, случайным образом назначают в группу контроля с носителем или в группу лечения соединением (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат  $40 \text{ мг/кг}$  соединения по настоящему изобретению путем инъекции *i.p.* Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ( $V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2)/2$ ).

Исследование эффективности в ксенотрансплантатной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (LNCaP-AR).

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Мышей CB.17.SCID хирургически кастрировали и оставляли для восстановления в течение 2-3 недель перед имплантацией родительских клеток рака предстательной железы, таких как клетки LNCaP-AR, подкожно в ( $3-4 \times 10^6$  клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигает размера приблизительно  $80-100 \text{ мм}^3$ , мышей, несущих опухоль, случайным образом назначают в группу контроля с носителем или в группу лечения соединением (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат  $60 \text{ мг/кг}$  соединения по настоящему изобретению путем инъекции *i.p.* в течение 27 дней. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ( $V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2)/2$ ).

Анализ клеточного теплового сдвига (CETSA). Для экспериментов CETSA на клеточном лизате культивируемые клетки из клеточных линий (например, HEK293, образцы костного мозга) собирают и промывают PBS. Клетки разводят в киназном буфере (KB) (25 mM трис-(гидроксиметил)-аминометангидрохлорид (трис-HCl, pH 7,5), 5 mM бета-глицерофосфат, 2 mM дитиотреитол (DTT), 0,1 mM оксид ванадия-натрия, 10 mM хлорид магния) или в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) (10 mM фосфатный буфер (pH 7,4), 2,7 mM хлорид калия и 137 mM хлорид натрия). Все буферы дополняются Полной смесью ингибиторов протеаз. Суспензии клеток трижды замораживают-размораживают, используя жидкий азот. Растворимую фракцию (лизат) отделяют от клеточного дебриса центрифугированием при  $20000 \times g$  в течение 20 мин при  $4^\circ\text{C}$ . Лизаты клеток разбавляют соответствующим буфером и делят на две аликвоты, причем одна аликвота обрабатывается лекарственным средством (например, соединением по любой из формул I, II, III, IV, V, VI, IX и X или его фармацевтически приемлемыми солями), а другая аликвота - разбавителем ингибитора (контроль). После 10-30-минутного инкубирования при комнатной температуре соответствующие лизаты разделяют на меньшие (50 мкл) аликвоты и нагревают индивидуально при разных температурах в течение 3 мин с последующим охлаждением в течение 3 мин при комнатной температуре. Соответствующие температуры определяются в предварительных экспериментах CETSA. Нагретые лизаты центрифугируют при  $20000 \times g$  в течение 20 мин при  $4^\circ\text{C}$  для отделения растворимых фракций от осадков. Супернатанты переносят в новые микропробирки и

анализируют электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом (SDS-PAGE) с последующим Вестерн-Блоттинг анализом.

Для интактных клеточных экспериментов обработанные лекарственным средством клетки из экспериментов *in vitro*, описанных выше, нагревают, как описано ранее, с последующим добавлением КВ (30 мкл) и лизируют с использованием двух циклов замораживания-размораживания с жидким азотом. Растворимые фракции выделяют и анализируют Вестерн-блоттингом.

Для экспериментов *in vivo* на мышцах используют лизаты замороженных тканей. Замороженные органы (например, печень или почку) размораживают на льду и кратковременно промывают PBS. Органы гомогенизируют в холодном PBS с использованием тканевых шлифовальных машин, а затем применяют три цикла замораживания-оттаивания с использованием жидкого азота. Лизаты тканей отделяют от клеточного дебриса и липидов. Лизаты тканей разбавляют PBS, содержащим ингибиторы протеазы, разделяют по 50 мкл аликуот и нагревают при разных температурах. Растворимые фракции выделяют и анализируют Вестерн-блоттингом.

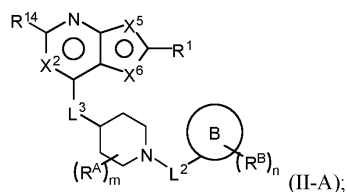
CETSA-подобные дот-блоттинг эксперименты на очищенных белках.

Очищенный белок (0,5 мкг) добавляют в лунки планшета PCR и доводят объем до 50 мкл путем добавления буферных или клеточных лизатов и лигандов в зависимости от экспериментальной модели. Образцы нагревают в течение заданных времени и температуры в термочиклере. После нагревания образцы сразу центрифугируют в течение 15 мин при 3000×g и фильтруют с использованием 0,6 мкм 96-луночного фильтровального планшета Multiscreen HTS. 3 мкл каждого фильтрата блоттируют на нитроцеллюлозной мембране. Первичное антитело и вторичный конъюгат используют для иммуноблоттинга. Все мембраны блокируют с помощью блокирующего буфера; используют стандартный трансфер и протоколы вестерн-блоттинга, рекомендованные производителями. Все антитела разбавляют блокирующим буфером. Разрабатывают дот-блоттинг. Интенсивности хемилюминесценции обнаруживаются и визуализируются. Изображения с четкими дот-блоттингами обрабатывают. Фоновый рисунок вычитается, а интенсивности вычисляются количественно. Графики строятся и подгоняются с использованием сигмоидальной кривой доза-реакция (переменный уклон).

Хотя предпочтительные варианты выполнения настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты выполнения изобретения предоставляются только в качестве примера. Специалистами в данной области техники могут быть внесены многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов выполнения изобретения, описанных в данном документе, могут быть использованы при осуществлении изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры, входящие в объем этих притязаний и их эквивалентов, также охватываются.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы II-A



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $X^2$  представляет собой N;

$X^5$  представляет собой S;

$X^6$  представляет собой  $CR^3$  или N;

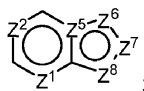
$L^3$  представляет собой карбонил, O, S или  $-NR^5$ ;

$L^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкилен;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

B представляет собой B-II;

B соединен при любом кольцевом атоме с  $L^2$ ;



B-II представляет собой

каждый из  $Z^1$  и  $Z^2$  независимо представляет собой  $CR^7$ , N или  $NR^9$ ;

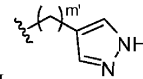
$Z^5$  представляет собой C или N;

$Z^6$  представляет собой  $CR^B$  или  $NR^B$ ;

каждый из  $Z^7$  и  $Z^8$  независимо представляет собой  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O или S;

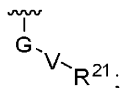
n представляет собой 1 или 2;

$R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -галогеналкила;  
 $R^3$ , если присутствует, выбран из H, галогена, amino, карбоксила и  $C_{1-6}$ -алкила;  
 $R^5$ , если присутствует, представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;  
 $R^7$ , если присутствует, независимо представляет собой H, галоген, гидроксил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;  
 $R^8$ , если присутствует, независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или циано;

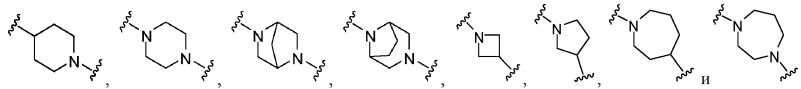


$R^9$ , если присутствует, независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или ставляет собой 1, 2 или 3;

$R^{14}$  представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкиламино, amino, циано, амидо,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил;



$R^A$  представляет собой F;  $R^B$  выбран из где G выбран из связи и  $C_1$ - $C_6$ -алкилена;



V отсутствует или выбран из

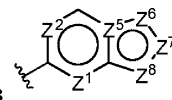
$R^{21}$  выбран из H, галогена,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$  и  $-CN$ ; и

$R^{20}$  в каждом случае независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{2-6}$ -алкенила и  $C_{2-6}$ -алкинила.

2. Соединение по п.1, где  $X^6$  представляет собой  $CR^3$  и  $R^3$  в  $X^6$  выбран из H, галогена, amino, карбоксила и  $C_{1-6}$ -алкила.

3. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -галогеналкил.

4. Соединение по п.1, где m представляет собой 0.



5. Соединение по п.1, где В-II соединен с  $L^2$  в положении, состоящем из

6. Соединение по п.1, содержащее В-II, где

$Z^1$  и  $Z^2$  представляют собой  $CR^7$ ;

$Z^5$  представляет собой C;

$Z^6$  представляет собой  $NR^B$ ;

$Z^7$  и  $Z^8$  представляют собой  $CR^8$ .

7. Соединение по п.1, содержащее В-II, где

$Z^1$  представляет собой  $CCH_3$ ;

$Z^2$  и  $Z^8$  представляют собой  $CH$ ;

$Z^5$  представляет собой C;

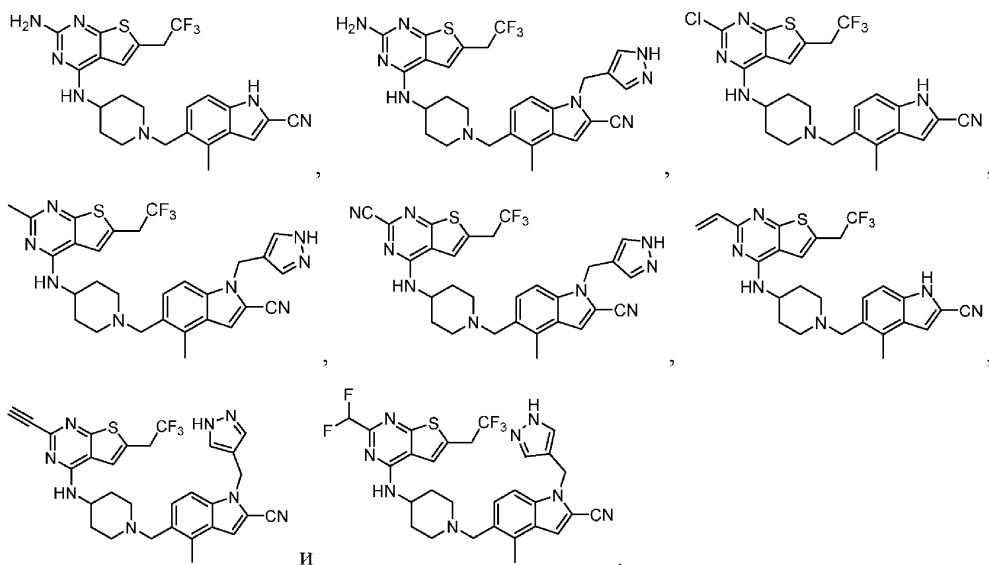
$Z^6$  представляет собой  $NR^B$ ;

$Z^7$  представляет собой  $CCN$ .

8. Соединение по п.1, где G представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен.

9. Соединение по п.8, где G выбран из метилена, этилена, пропилена и бутилена.

10. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:



11. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения по любому из пп.1-10, где заболевание или состояние выбраны из лейкоза, гематологической злокачественной опухоли, злокачественной солидной опухоли, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени и опухоли головного мозга.

Аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 1 (SEQ ID NO: 1):

```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFEVHFLAVNRVPTNVPE
LTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFGPNGEQTA EVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKLSYMRCDRKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRP
PDPLTLYHKGIAAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCR
EDEEIIYKEFFEIVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGGQAVSGPPRKPPTVAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP
SDYTL SFLKRQRKGL
```

Фиг. 1

Аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 2 (SEQ ID NO: 2):

```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFEVHFLAVNRVPTNVPE
LTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVFGPNGEQTA EVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKLSYMRCDRKMEVAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKGIAAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEII
YKEFFEIVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEEAREGRR
RGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGGQAVSGPPRKPPTVAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP SDYTL
SFLKRQRKGL
```

Фиг. 2

Аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 3 (SEQ ID NO: 3):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE  
 LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
 VSDVIWNLSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVVGACQALGLRDVHLALSED  
 HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLER  
 YPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVR  
 EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVDNDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ  
 GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV  
 RIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPP  
 RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAI  
 KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL

Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2