

RU 2016144289 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2016 144 289<sup>(13)</sup> A

(51) МПК  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 495/14* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*A61K 47/50* (2017.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016144289, 14.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.04.2014 US 61/979,351

(43) Дата публикации заявки: 18.05.2018 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.11.2016

(86) Заявка РСТ:  
US 2015/025813 (14.04.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/160845 (22.10.2015)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):  
АРВИНАС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):  
КРУЗ Крейг (US),  
КРЮ Эндрю П. (US),  
ДУН Ханьцин (US),  
ВАН Цзин (US),  
ЦИАНЬ Иминь (US),  
ЦЗИНЬ Мэйчжун (US)

(54) ИМИДНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее химическую структуру, содержащую:

L-CLM,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер, сольват или полиморф, где

L представляет собой линкерную группу; и

CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблон убиквитин-лигазой E3,

причем указанная линкерная группа химически присоединена к указанному CLM.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет химическую структуру, содержащую:

PTM-L-CLM, где

PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на белок, который связывается с белковой мишенью или целевым полипептидом,

причем PTM химически присоединен к указанному CLM посредством линкерной группы.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанный CLM содержит химическую группу, образованную из имида, тиоимида, амида или тиоамида.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что указанная химическая группа представляет собой фталимидогруппу или ее аналог или производное.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанный CLM представляет собой талидомид, леналидомид, помалидомид, их аналоги, изостеры или производные.

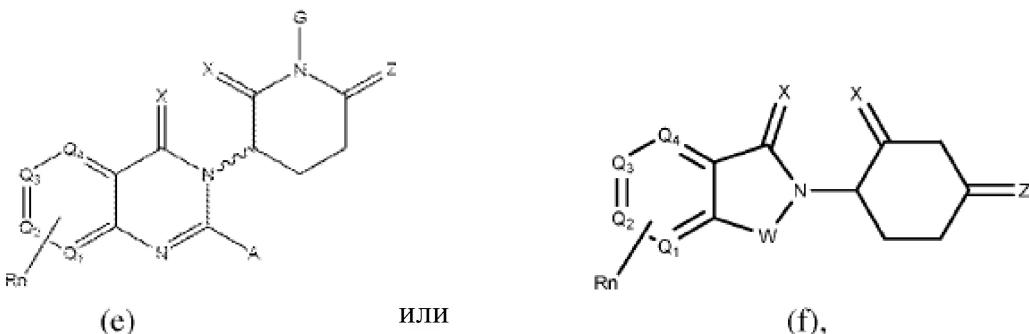
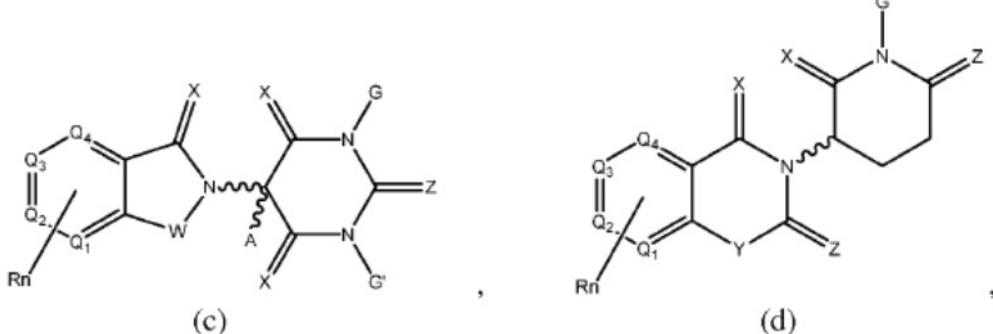
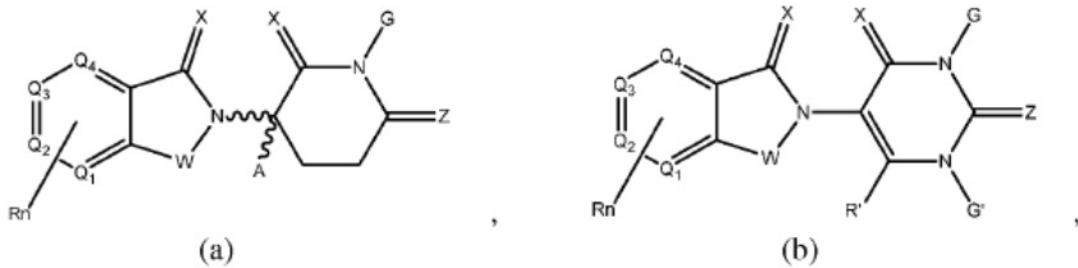
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение дополнительно содержит ULM, второй CLM, CLM $\square$  или несколько из указанных фрагментов или их комбинацию, где

ULM представляет собой фрагмент, связывающийся с убиквитин-лигазой E3, указанный второй CLM имеет такую же химическую структуру, что и CLM,

CLM $\square$  представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблон убиквитин-лигазой E3, который структурно отличается от CLM,

причем ULM, указанный второй CLM, CLM $\square$  или несколько из указанных фрагментов или их комбинация необязательно присоединены к дополнительной линкерной группе.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанный CLM имеет химическую следующую структуру:



где

W выбран из группы, состоящей из CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH и N-алкила;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из O, S и H<sub>2</sub>;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z выбран из группы, состоящей из O, S и H<sub>2</sub>;

G и G $\square$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, OH, CH<sub>2</sub>-гетероциклила, необязательно замещенного R $\square$ , и бензила, необязательно замещенного R $\square$ ;

$Q_1, Q_2, Q_3$  и  $Q_4$  представляют собой атом углерода, замещенный группой, независимо выбранной из R, N или N-оксид;

A независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, Cl и F;

R содержит -CONR<sub>2</sub>R, -OR, -NR<sub>2</sub>R, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R, -CR<sub>2</sub>R-, -CRNR<sub>2</sub>R-, -арил, -гетероарил, -алкил, -циклоалкил, -гетероциклик, -P(O)(OR)R, -P(O)R<sub>2</sub>R, -OP(O)(OR)R, -OP(O)R<sub>2</sub>R, -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R, -NR<sub>2</sub>CONR<sub>2</sub>R, -CONR<sub>2</sub>COR, -NR<sub>2</sub>C(=N-CN)NR<sub>2</sub>R, -C(=N-CN)NR<sub>2</sub>R, -NR<sub>2</sub>C(=N-CN)R, -NR<sub>2</sub>C(=C-NO<sub>2</sub>)NR<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -C(C=N-OR)R, -CR=CR<sub>2</sub>R, -CCR, -S(C=O)(C=N-R)R, -SF<sub>5</sub> и -OCF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из связи, H, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила;

~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R)- или (S)-) или нестереоспецифической; и

R<sub>n</sub> содержит функциональную группу или атом,

причем n представляет собой целое число 1-4, и

если n равен 1, R<sub>n</sub> модифицирован для присоединения к линкерной группе (L) посредством ковалентной связи, и

если n равен 2, 3 или 4, то один R<sub>n</sub> модифицирован для присоединения к линкерной группе (L) посредством ковалентной связи, а любой другой R<sub>n</sub> необязательно модифицирован для присоединения посредством ковалентной связи к PTM, ULM, второму CLM, имеющему такую же химическую структуру, что и CLM, CLM<sub>2</sub>, второму линкеру или любым нескольким из указанных фрагментов или их комбинации.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что CLM выбран из группы, состоящей из:

4-[3-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азатридекан-13-ил}окси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-[3-(4-{3-[3-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино}этокси)пропокси]пропокси}фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-(3-{4-[(1-{2-[{(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси]фенил}-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-(3-{4-[(1-{2-[{(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил}-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси]фенил}-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-4,7,10,13,16-пентаокса-1-азаоктадекан-18-ил}окси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино}этокси)этокси]фенил}-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-[3-(4-{2-[2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино}этокси)этокси}фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-

4-ил]амино}этокси)этокси]пропокси}фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азатетрадекан-14-ил}окси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-{[5-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)пентил]окси}-N-[транс-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида;

4-{4,4-диметил-3-[4-({1-[2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азатридекан-13-ил}окси)фенил]-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пентил)окси]фенил}-4,4-диметил-5-оксо-2-сульфанилиденимиазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила;

2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-trimetil-3-тиа-1,8,11,12-tetraazatriciklo[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]trideka-2(6),4,7,10,12-pentaen-9-ил]-N-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси)фенил]ацетамида;

2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-trimetil-3-тиа-1,8,11,12-tetraazatriciklo[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]trideka-2(6),4,7,10,12-pentaen-9-ил]-N-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10,13-tetraoksa-1-азапентадекан-15-ил}окси)фенил]ацетамида;

2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-trimetil-3-тиа-1,8,11,12-tetraazatriciklo[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]trideka-2(6),4,7,10,12-pentaen-9-ил]-N-(4-{2-[2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)этокси]-этокси)фенил]ацетамида;

N-{3-[5-бром-2-{{4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси)фенил]амино}пиридин-4-ил]амино}пропил}-N-метилциклобутанкарбоксамида;

N-{3-[5-бром-2-{{4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10,13,16-пентаокса-1-азаоктадекан-18-ил}окси)фенил]амино}-пиридин-4-ил]амино}пропил}-N-метилциклобутанкарбоксамида;

N-{3-[5-бром-2-{{4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10,13-tetraoksa-1-азапентадекан-15-ил}окси)фенил]амино}-пиридин-4-ил]амино}пропил}-N-метилциклобутанкарбоксамида;

4-(4-{{(5Z)-3-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)этокси}этотиил]-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден}метил}-2-метоксифенокси)-3-(трифторметил)бензонитрила;

4-(4-{{(5Z)-3-[3-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)пропил]-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден}метил}-2-метоксифенокси)-3-(трифторметил)бензонитрила;

4-(4-{{(5Z)-3-[2-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)этокси]этотиил]-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден}метил}-2-метоксифенокси)-3-(трифторметил)бензонитрила;

2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-trimetil-3-тиа-1,8,11,12-tetraazatriciklo[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]trideka-2(6),4,7,10,12-pentaen-9-ил]-N-[(1S)-1-[4-(4-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}бутил)окси]фенил]этотиил]ацетамида;

2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-trimetil-3-тиа-1,8,11,12-tetraazatriciklo[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]trideka-2(6),4,7,10,12-pentaen-9-ил]-N-[(1S)-1-[4-(4-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}бутил)окси]фенил]этотиил]ацетамида;

A  
2016144289  
RU

R U  
2016144289  
A

[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[3-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)-пропил]ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропил)-ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[(1S)-1-{4-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)-этокси]фенил}этил]ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[(1R)-1-[4-(4-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}бутокси)-фенил]этил]ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[(1R)-1-{4-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)-этокси]фенил}этил]ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)-фенил]этил]ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-{2-[4-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)-фенил]пирамидин-5-ил}ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-{4-[3-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}этокси)-пропокси]-3-фторфенил}ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)-бутокси]-2-фторфенил}ацетамида;  
2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино}пропокси)-бутокси]-3-фторфенил}ацетамида; и  
2-[(9R)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-тристриптозил-3-тиа-1,8,11,12-тетраазатрицикло[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]-4,7,10-триокса-1-азадодекан-12-ил}окси)фенил]ацетамида.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанная линкерная группа (L) содержит химическое структурное звено, представленное формулой:

-A<sub>q</sub>-, где

q представляет собой целое число более 1; и

А независимо выбран из группы, состоящей из связи, CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>, SONR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, P(O)R<sup>L1</sup>, P(O)OR<sup>L1</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN), NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>, C<sub>3-11</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 0-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, C<sub>3-11</sub>гетероциклила, необязательно замещенного 0-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, арила, необязательно замещенного 0-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, гетероарила, необязательно замещенного 0-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>; причем

каждый R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> и R<sup>L5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1-8</sub> алкила, OC<sub>1-8</sub> алкила, SC<sub>1-8</sub> алкила, NHC<sub>1-8</sub> алкила, N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>циклоалкила, арила, гетероарила, C<sub>3-11</sub>гетероциклила, OC<sub>1-8</sub> циклоалкила, SC<sub>1-8</sub>циклоалкила, NHC<sub>1-8</sub> циклоалкила, N(C<sub>1-8</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub> циклоалкил)(C<sub>1-8</sub> алкила), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub> алкила, P(O)(OC<sub>1-8</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> алкила), P(O)(OC<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, CC-C<sub>1-8</sub> алкила, CCH, CH=CH(C<sub>1-8</sub> алкила), C(C<sub>1-8</sub> алкил)=CH(C<sub>1-8</sub> алкила), C(C<sub>1-8</sub> алкил)=C(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>3</sub>, Si(OH)(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, COC<sub>1-8</sub> алкила, CO<sub>2</sub>H, галогена, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub> алкила, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, SONHC<sub>1-8</sub> алкила, SON(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, CONHC<sub>1-8</sub> алкила, CON(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub> алкил)CONH(C<sub>1-8</sub> алкила), N(C<sub>1-8</sub> алкил)CON(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, NHCONH(C<sub>1-8</sub> алкила), NHCON(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub> алкил)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub> алкила), N(C<sub>1-8</sub> алкил)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub> алкила), NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub> и NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и

если q равен более чем 1, то каждый R<sup>L1</sup> или R<sup>L2</sup> может быть независимо связан с другой группой А с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, который может быть дополнительно замещен 0-4 группами R<sup>L5</sup>.

10. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанный РТМ представляет собой фрагмент, нацеливающий на белок, который связывается с белковой мишенью, целевым полипептидом или их фрагментом, где указанная белковая мишень, целевой полипептид или их фрагмент имеют биологическую функцию, выбранную из группы, состоящей из структурной, регуляторной, гормональной, ферментной, генетической, иммунологической, сократительной, функции хранения, транспортировки и сигнальной трансдукции.

11. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанная группа РТМ представляет собой фрагмент, который связывается с белковой мишенью, где указанная белковая мишень выбрана из группы, состоящей из В7.1 и В7, TINFRIm, TNFR2, НАДФН оксидазы, BclIBax и других партнеров в пути апоптоза, рецептора C5a, HMG-CoA редуктазы, фосфодиэстеразы типа ФДЭ-V, фосфодиэстеразы 4 типа ФДЭ-IV, ФДЭ-I, ФДЭ-II, ФДЭ-III, ингибитора скваленциклазы, CXCR1, CXCR2, синтазы оксида азота (NO), циклооксигеназы 1, циклооксигеназы 2, рецепторов 5HT, рецепторов дофамина, G белков, Gq, рецепторов гистамина, 5-липоксигеназы, триптазы, сериновой протеазы, тимиодилат-синтазы, пурин-нуклеозидфосфорилазы, трипаносомального GAPDH, гликоген-фосфорилазы, карбоангидразы, рецепторов хемокинов, JAK STAT, RXR и аналогов, протеазы 1 ВИЧ, интегразы 1 ВИЧ, белков вируса гриппа, нейраминидазы, обратной транскриптазы вируса гепатита В, натриевого канала, белка множественной лекарственной устойчивости (MDR), Р-гликопротеина (и MRP), тирозинкиназ, CD23, CD124, тирозинкиназы p56, lck, CD4, CD5, рецептора IL-2, рецептора IL-1, рецептора

R U 2 0 1 6 1 4 4 2 8 9 A

ФНО-альфа, ICAM1, каналов Cat+, VCAM, интегрина VLA-4, селектинов, CD40/CD40L, нейрокининов и рецепторов, инозинмонофатдегидрогеназы, p38 MAP киназы, пути Ras/Raf/ME/ERK, интерлейкин-1-превращающего фермента, каспазы, протеазы NS3 ВГС, РНК геликазы NS3 ВГС, глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазы, протеазы 3C риновируса, протеазы вируса простого герпеса-1 (ВПГ-1), протеазы цитомегаловируса (ЦМВ), полигДФ-рибоза)полимеразы, циклин-зависимых киназ, фактора роста эндотелия сосудов, c-Kit, TGFβ-активированной киназы 1, мишени рапамицина у млекопитающих, SHP2, рецептора андрогена, рецептора окситоцина, ингибитора микросомального транспорта белка, ингибитора транспорта желчных кислот, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, ангиотензина 11, рецептора глицина, рецептора повторного захвата норадреналина, рецептора эстрогена, рецепторов, связанных с эстрогеном, киназы фокальной адгезии, Src, рецепторов эндотелина, нейропептида Y и рецептора, рецепторов аденоцина, аденоцинкиназы и АМФ-деаминазы, пуринергических рецепторов (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), фарнезилтрансфераз, геранилгеранилтрансферазы, рецептора TrkA NGF, бета-амилоида, тирозинкиназы Flk-PIKDR, рецептора витронектина, рецептора интегрина, Her-21 neu, ингибитора теломеразы, цитозольной фосфолипазы А2 и рецепторной тирозинкиназы EGF, дополнительные белковые мишени включают, например, экдизон-20-монооксигеназу, ионный канал GABA-зависимого хлоридного канала, ацетилхолинэстеразу, белок потенциалзависимого натриевого канала, канал высвобождения кальция и хлоридные каналы, и дополнительные белковые мишени включают ацетил-СоА карбоксилазу, аденилсукинат-синтетазу, протопорфириноген-оксидазу и енолпируил-шикимат-фосфат-синтазу.

12. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанная группа PTM представляет собой ингибитор Hsp90; ингибитор киназы, ингибитор фосфатазы, ингибитор HDM2/MDM2, соединение, направленно действующее на бромодомен-содержащие белки BET, ингибитор HDAC, ингибитор лизин-метилтрансферазы человека, соединение, направленно действующее на рецептор RAF, соединение, направленно действующее на FKBP, ингибитор ангиогенеза, иммуноподавляющее соединение, соединение, направленно действующее на арил-углеводородный рецептор, соединение, направленно действующее на рецептор андрогена, соединение, направленно действующее на рецептор эстрогена, соединение, направленно действующее на рецептор, связанный с эстрогеном, соединение, направленно действующее на рецептор гормона щитовидной железы, соединение, направленно действующее на протеазу ВИЧ, соединение, направленно действующее на интегразу ВИЧ, соединение, направленно действующее на протеазу ВГС, или соединение, направленно действующее на белок ацил-протеин-тиоэстеразу 1 и/или 2.

13. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанная группа PTM выбрана из группы, состоящей из TANK-связывающей киназы 1 (TBK1), рецептора эстрогена α (ERα), бромодомен-содержащего белка 4 (BRD4), рецептора андрогена (AR) и с-Myc.

14. Композиция, содержащая соединение по п.2.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.2 и фармацевтически приемлемые носитель, добавку и/или вспомогательное вещество.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, дополнительно содержащая биоактивный агент.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что указанный биоактивный агент представляет собой противовирусный агент.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, отличающаяся тем, что указанный противовирусный агент представляет собой агент против ВИЧ.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что указанный агент

против ВИЧ представляет собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибитор слияния или их смесь.

20. Фармацевтическая композиция по п.17, отличающаяся тем, что указанный противовирусный агент представляет собой агент против ВГС.

21. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что указанный биоактивный агент выбран из группы, состоящей из противовоспалительного агента, иммунологического агента, сердечно-сосудистого агента и неврологического агента.

22. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что указанный биоактивный агент представляет собой противораковый агент.

23. Композиция по п.22, отличающаяся тем, что указанный противораковый агент выбран из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора EGFR TK, ингибитора аурура-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора с-MET, ингибитора PARP, ингибитора Cdk, ингибитора EGFR TK, ингибитора IGFR TK, антитела к HGF, ингибитора PI3 киназы, ингибитора AKT, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора контрольной точки 1 или 2, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора Map киназы киназы (mek), антитела, захватывающего VEGF, пеметрекседа, эрлотиниба, дасатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Lep-etu, нолатрекседа, azd2171, батабулина, офатумумаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрина, рубитецана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub> KRX-0402, лукантона, LY317615, нейрадиаба, витеспарна, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xr 311, ромидеспарна, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозида, гемцитабина, доксорубицина, липосомального доксорубицина, 5'-деокси-5-фторуридурина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селиклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, гептагидрата динатриевой соли N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-5-ил)этил]бензоил]-L-глутаминовой кислоты, камптотецина, иринотекана, меченного ПЭГ, тамоксифена, торемифена цитрата, анастрозола, эксеместана, летрозола, DES (диэтилстилбестрола), эстрадиола, эстрогена, сопряженного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]хинолона, ваталаниба, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(But)6,Azgly 10] (пири-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub> ацетат [C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>4</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, где x=от 1 до 2,4]), госерелина ацетата, леупролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флуатамида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, EKB-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субериоланилидгидроксамовой кислоты, валъпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоглутетимида, амсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), адриамицина, блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбестрола, эпирубицина, флударабина, флуорокортизона, флуоксиместерона, флуатамида, гливека, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, леупролида, левамизола, ломустина, мехлорэтамина,

R U 2 0 1 6 1 4 4 2 8 9 A

A  
8 9 2 8 9 4 2 8 9 1 6 1 4 4 2 8 9 R U

мелфалана, 6-меркаптопурина, месна, метотрексата, митомицина, митотана, митоксандрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозида, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, третиноина, виндесина, 13-цис-ретиноевой кислоты, фенилаланинового иприта, урацилового иприта, эстрамустина, алтретамина, флоксуридина, 5-деоксиуридина, цитозина арабинозида, 6-меркаптопурина, деоксикоформицина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластина, винорелбина, топотекана, разоксины, маримастата, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, IM862, ангиостатина, витаксина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерида, цимитидина, трастузумаба, денилейкина, дифтилокса, гефитиниба, бортезимиба, паклитаксела, паклитаксела, не содержащего кремофор, доцетаксела, эпотилона В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекана, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-O-(2-гидроксиэтил)рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманина, ZM336372, L-779,450, ПЭГ-филграстима, дарбэпоэтина, эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пэгилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пэгилированного интерферона альфа-2б, интерферона альфа-2б, азаситидина, ПЭГ-L-аспаргиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алемтузумаба, полностью транс-ретиноевой кислоты, кетоконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммуноглобулина, азотистого иприта, метилпреднизолона, ибритумомаб тууксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тозитумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубицина, Edwina-аспаргиназы, стронция 89, касопитанта, нетупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палоносетрона, апрепитанта, дифенгидрамина, гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпразолама, галоперидола, дроперидола, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, пэгфилграстима, эритропоэтина, эпоэтина альфа, дарбэпоэтина альфа и их смесей.

24. Способ индуцирования разрушения белковой мишени в клетке, включающий введение эффективного количества соединения по п.2 в клетку.
25. Способ индуцирования разрушения белковой мишени в клетке, включающий введение эффективного количества соединения по п.10 в клетку.
26. Способ индуцирования разрушения белковой мишени в клетке, включающий введение эффективного количества соединения по п.11 в клетку.
27. Способ индуцирования разрушения белковой мишени у пациента, включающий введение эффективного количества соединения по п.2 пациенту.
28. Способ лечения заболевания или болезненного состояния у пациента, где указанное заболевание или болезненное состояние обусловлено активностью белка с нарушенной регуляцией, включающий введение эффективного количества соединения по п.2.
29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание или болезненное состояние представляет собой астму, рассеянный склероз, рак, цилиопатии, расщелину неба, диабет, заболевание сердца, гипертензию, воспалительную болезнь кишечника, умственную отсталость, расстройства настроения, ожирение, аномалию рефракции, бесплодие, синдром Ангельмана, болезнь Канавана, глютеновую болезнь, болезнь

Шарко-Мари-Тута, кистозный фиброз, мышечную дистрофию Дюшенна, гемохроматоз, гемофилию, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, фенилкетонурию, поликистозное заболевание почек (PKD1) или 4 (PKD2), синдром Прадера-Вилли, серповидноклеточную анемию, болезнь Тея-Сакса, синдром Тернера.

30. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание или болезненное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз (болезнь Лу Герига), нервную анорексию, тревожное расстройство, атеросклероз, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутизм, биполярное расстройство, синдром хронической усталости, хроническую обструктивную болезнь легких, болезнь Крона, коронарную болезнь сердца, деменцию, депрессию, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, эпилепсию, синдром Гийенна-Барре, синдром раздраженного кишечника, волчанку, метаболический синдром, рассеянный склероз, инфаркт миокарда, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз, шизофрению, инсульт, облитерирующий тромбангиит, синдром Туретта, васкулит.

31. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание или болезненное состояние представляет собой ацерулоплазминемию, ахондрогенез II типа, ахондроплазию, акроцефалию, болезнь Гоше 2 типа, острую перемежающуюся порфирию, болезнь Канавана, аденоатозный полипоз толстой кишки, дефицит ALA-дегидратазы, дефицит аденилсукиннат-лиазы, адреногенитальный синдром, адренолейкодистрофию, ALA-D порфирию, дефицит ALA-дегидратазы, алkaptonурию, болезнь Александера, алkaptonурический охроноз, дефицит альфа-1-антитрипсина, ингибитор альфа-1-протеиназы, эмфизему, амиотрофический латеральный склероз, синдром Альстрема, болезнь Александера, несовершенный амелогенез, дефицит ALA-дегидратазы, болезнь Андерсона-Фабри, сидром нечувствительности к андрогену, анемию, диффузную ангиокератому туловища, ангиоматоз сетчатки (болезнь фон Хиппеля-Линдау), синдром Аперта, арахнодактилию (синдром Марфана), синдром Стиклера, наследственную гиперэластическую кожу (синдром Элерса-Данлоса по типу артрокалазии), атаксию-телеангияктазию, синдром Ретта, первичную легочную гипертензию, болезнь Сэндоффа, нейрофиброматоз II типа, синдром складчатой пахидермии Бира-Стивенсона, семейную средиземноморскую лихорадку, синдром Бенджамина, бета-талассемию, двусторонний акустический нейрофиброматоз (нейрофиброматоз II типа), тромбофилию, вызванную фактором Лейдена V, синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента), синдром Блума, X-сцепленную сидеробластную анемию, синдром Бонневи-Ульриха (синдром Тернера), болезнь Бурневилля (туберозный склероз), прионную болезнь, синдром Берта-Хога-Дьюба, болезнь хрупких костей (незавершенный остеогенез), синдром широкого большого пальца кистей и стоп (синдром Рубинштейна-Тейби), бронзовый диабет/бронзовый цирроз (гемохроматоз), бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Бюргера-Грютца (дефицит липопротеинлипазы), хроническую гранулематозную болезнь ХГБ, кампомелическую дисплазию, дефицит биотинидазы, кардиомиопатию (синдром Нунан), синдром кошачьего крика, CAVD (врожденное отсутствие семявыводящего протока), кардио-фациальный синдром Кейлора (CBAVD), врожденную эритропоэтическую порфирию (ВЭП), кистозный фиброз, врожденный гипотиреоз, синдром хондродистрофии (ахондроплазию), отоспондиломегаэпифизарную дисплазию, синдром Леша-Нихана, галактосемию, синдром Элерса-Данлоса, танатофорическую дисплазию, синдром Коффина-Лоури, синдром Коккейна, (наследственный аденоатозный полипоз), врожденную эритропоэтическую порфирию, врожденное заболевание сердца, метгемоглобинемию/врожденную метгемоглобинемию, ахондроплазию, X-сцепленную сидеробластную анемию, заболевание соединительных

тканей, вело-кардио-фациальный синдром, анемию Кули (бета-талассемию), болезнь хранения меди (болезнь Вильсона), болезнь транспорта меди (болезнь Менкеса), наследственную копропорфирию, синдром Коудена, крациофациальный дизартроз (синдром Крузона), болезнь Крейтцфельдта-Якоба (прионную болезнь), синдром Коккейна, синдром Коудена, синдром Куршмана-Баттена-Штейнерта (миотоническую дистрофию), синдром складчатой пахидермии Бира-Стивенсона, первичную гипероксалурию, спондилоэпиметафизарную дисплазию (Страдвика), мышечную дистрофию Дюшенна и Бекера (DBMD), синдром Ушера, дегенеративные нервные заболевания, включая синдром де Груши и синдром Дежерина-Сотта, нарушение развития, дистальную спинальную мышечную атрофию V типа, синдром нечувствительности к андрогену, диффузный инфантильный склероз (болезнь Краббе), синдром Ди Джорджи, дефицит рецептора дигидротестостерона, синдром нечувствительности к андрогену, синдром Дауна, карликовость, эритропоэтическую протопорфирию, дефицит эритроидной 5-аминолевулинатсинтетазы, эритропоэтическую порфирию, эритропоэтическую протопорфирию, эритропоэтическую уропорфирию, атаксию Фридрайха, семейный пароксизмальный полисерозит, позднюю кожную порфирию, семейную чувствительную нейропатию при нажиме, первичную легочную гипертензию (ПЛГ), фиброкистозную болезнь поджелудочной железы, синдром ломкой X-хромосомы, галактосемию, генетические нарушения мозга, гигантоклеточный гепатит (неонатальный гемохроматоз), синдром Гренблад-Страндберга (эластическую псевдоксантому), болезнь Гюнтера (наследственную эритропоэтическую порфирию), гемохроматоз, синдром Холлгрена, серповидноклеточную анемию, гемофилию, печеночную эритропоэтическую порфирию (ПЭП), болезнь Хиппеля-Линдау (фон Хиппеля-Линдау), болезнь Хантингтона, синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (прогерии), гиперандрогению, гипохондроплазию, гипохромную анемию, нарушения иммунной системы, включая X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Инсли-Эстли, синдром Джексона-Вейса, синдром Жубера, синдром Леша-Нихана, синдром Джексона-Вейса, заболевания почек, включая гипероксалурию, синдром Клейнфельтера, дисплазию Книста, лакунарную деменцию, ахондрогенез Лангера-Салдино, атаксию-телеангидрактиазию, синдром Линча, дефицит лизил-гидроксилазы, болезнь Мачадо-Джозефа, метаболические нарушения, включая дисплазию Книста, синдром Марфана, нарушения движений, синдром Моут-Вильсона, кистозный фиброз, синдром Мюнке, множественный нейрофиброматоз, синдром Нэнси-Инсли, хондродисплазию Нэнси-Суини, болезнь Ниманна-Пика, синдром Ноака (синдром Пфайффера), болезнь Ослера-Вебера-Рандю, синдром Пейтца-Егерса, поликистозную болезнь почек, полиоссальную фиброзную дисплазию (синдром Мак-Кьюна-Олбрайта), синдром Пейтца-Егерса, синдром Прадера-Лабхарта-Вилли, гемохроматоз, синдром первичной урикемии (синдром Леша-Нихана), первичную легочную гипертензию, первичную старческую дегенеративную деменцию, прионную болезнь, прогерию (синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда), прогрессирующую хорею, хроническую наследственную болезнь Хантингтона (болезнь Хантингтона), прогрессирующую мышечную атрофию, спинальную мышечную атрофию, пропионовую ацидемию, протопорфирию, проксимальную миотоническую дистрофию, гипертензию легочных артерий, РХЕ (эластическую псевдоксантому), РБ (ретинобластому), болезнь Реклинхайзена (нейрофиброматоз I типа), рецидивирующий полисерозит, нарушения сетчатки, ретинобластому, синдром Ретта, RFALS 3 типа, синдром Рикера, синдром Райли-Дея, синдром Русси-Леви, тяжелую ахондроплазию с задержкой развития и пигментной сосочковой дистрофией кожи (SADDAN), синдром Ли-Фраумени, синдром саркомы, рака груди, лейкоза и рака надпочечников (SBLA), туберозный склероз (эпилойю), SDAT, наследственную СЭД (наследственную спондилоэпифизарную

дисплазию), СЭД Страдвика (спондилоэпиметафизарную дисплазию Стадвика), нСЭД (наследственную спондилоэпифизарную дисплазию), СЭМД Стадвика (спондилоэпиметафизарную дисплазию Стадвика), синдром Шпринтцена, нарушения пигментации кожи, синдром Смита-Лемли-Опица, южно-африканскую генетическую порфирию (смешанную порфирию), наследственный спастический паралич, проявляющийся в младенчестве, расстройства речи и общения, сфинголипидоз, болезнь Тея-Сакса, спинально-церебеллярную атаксию, синдром Стиклера, инсульт, синдром нечувствительности к андрогену, дефицит тетрагидробиоптерина, бета-талассемию, заболевание щитовидной железы, томакулезную нейропатию (врожденную нейропатию со склонностью к параличам от сдавливания), синдром Тричера-Коллинза, синдром трипло-Х (синдром тройной Х-хромосомы), трисомию 21 (синдром Дауна), трисомию Х, синдром VHL (болезнь фон Хиппеля-Линдау), нарушение зрения и слепоту (синдром Альстрема), болезнь Вролика, синдром Ваарденбурга, синдром Варбурга-Сью-Фледелиуса, синдром Вайзенбахера-Цваймюллера, синдром Вольфа-Хиршхорна, периодическую болезнь Вольфа, синдрома Вайзенбахера-Цваймюллера и пигментозную ксеродермию.

32. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание или болезненное состояние представляет собой рак.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, adenокарциному, печеночноклеточные карциномы и почечноклеточные карциномы, рак мочевого пузыря, кишечника, груди, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичников, поджелудочной железы, простаты и желудка; лейкозы; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; множественную миелому, саркомы, включая саркому Юинга, гемангiosаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркомы, перipherическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли из клеток шишковидного тела, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак груди, рак простаты, рак шейки матки, рак матки, рак легкого, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса или тератокарциномы.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой острый Т-лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), Т-клеточную лимфобластную лимфому (Т-ЛЛ), перipherическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, пре-В ОЛЛ, пре-В лимфомы, крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточный ОЛЛ, ОЛЛ с положительной филадельфийской хромосомой и ХМЛ с положительной филадельфийской хромосомой.

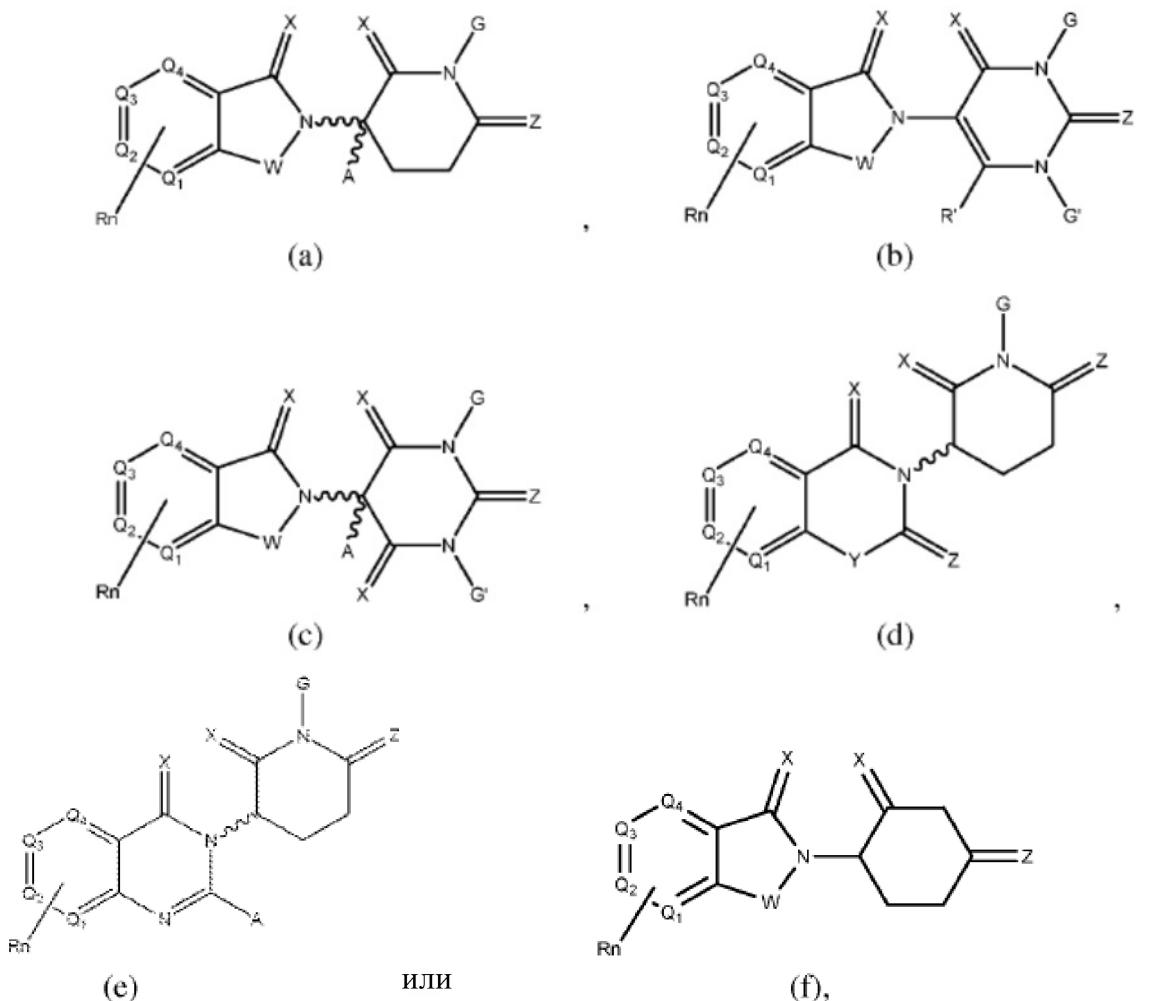
35. Библиотека соединений, содержащая более чем одно соединение по п.1.

36. Способ выявления соединения, содержащего фрагмент, связывающийся с убиквитин-лигазой Е3, который распознает цереблон (CRBN), включающий:

инкубацию исследуемого соединения с белком CRBN;

определение количества исследуемого соединения, связанного с белком CRBN.

37. Фрагмент, связывающийся с цереблон убиквитин-лигазой Е3 (CLM), имеющий следующую химическую структуру:



где

W выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHR}$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NH}$  и N-алкила;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из O, S и  $\text{H}_2$ ;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-алкила, N-арила, N-гетероарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z выбран из группы, состоящей из O, S и  $\text{H}_2$ ;

G и G' независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, OH,  $\text{CH}_2$ -гетероциклила, необязательно замещенного группой R, и бензила, необязательно замещенного группой R';

$Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  представляют собой атом углерода C, замещенный группой, независимо выбранной из R, N или N-оксид;

A независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, Cl и F;

R содержит  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ , -арил, -гетероарил, -алкил, -циклоалкил, -гетероциклик,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ ,  $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ , -Cl, -F, -Br, -I,  $-\text{CF}_3$ , -CN,  $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CONR}'\text{COR}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{=C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{C=}\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ ,  $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CCR}'$ ,  $-\text{S}(\text{C=O})(\text{C=}\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ ,  $-\text{SF}_5$  и  $-\text{OCF}_3$ ;

R' и R'' независимо выбраны из группы, состоящей из связи, H, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила;

представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R)- или (S)-) или нестереоспецифической; и

$R_n$  содержит функциональную группу или атом,

причем  $n$  представляет собой целое число от 1 до 4.

38. CLM по п.1, отличающийся тем, что указанный  $R_n$  содержит функциональную группу или атом, которая(-ый) ковалентно присоединена(-н) к линкерной группе (L), фрагменту, нацеливающему на белок (PTM), фрагменту, связывающему убиквитин-лигазу E3 (ULM), или некоторым из указанных фрагментов или их комбинации.

39. CLM по п.2, отличающийся тем, что указанный ULM представляет собой второй CLM, CLM $\square$  или любую их комбинацию или несколько из указанных фрагментов, где указанный второй CLM имеет такую же химическую структуру, что и CLM, и указанный CLM $\square$  имеет структуру, отличную от CLM.