

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012136451/04, 28.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.01.2010 US 61/336,959;

13.08.2010 US 61/373,404

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.08.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2011/022919 (28.01.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/094545 (04.08.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

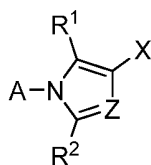
**ПРЕЗИДЕНТ ЭНД ФЕЛЛОУЗ ОФ  
ГАРВАРД КОЛЛЕДЖ (US)**

(72) Автор(ы):

**ФИНЛИ Дэниел (US),****КИНГ Рэндалл В. (US),****ЛИ Биунг-Хоон (US),****ЛИ Мин Дзае (US),****ГАХМАН Тимоти С. (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРОТЕАСОМЫ**

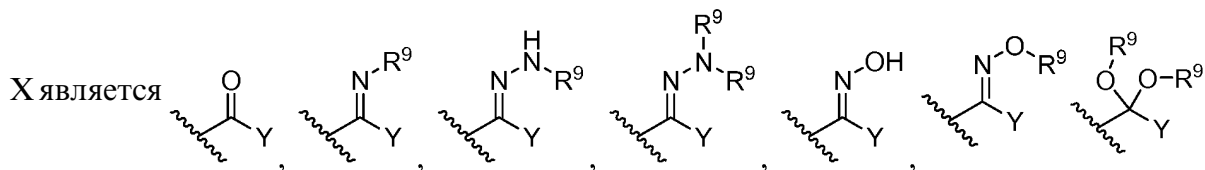
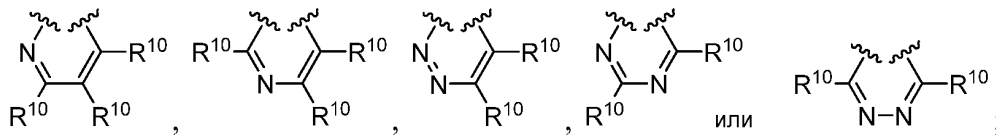
## (57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой II:

**II**

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство, химически защищенная форма, энантиомер или стереоизомер; где, независимо для каждого случая, А является арилом, гетероарилом, карбоциклилом, гетероциклилом или биарилом;

R<sup>1</sup> является водородом, алкилом, галоалкилом, фторалкилом, низшим алкилокси, гало или трифторметилом;Z является =C(R<sup>8</sup>)-, =C(R<sup>2</sup>)- или =N-;R<sup>2</sup> является водородом, алкилом, галоалкилом, фторалкилом, низшим алкилокси, гало или трифторметилом;



или гетероарилом;

У является  $-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{CH}_2(\text{N-гетероциклилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкилом})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{N-гетероциклилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкилом})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n(\text{N-гетероциклилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^5\text{NR}^6\text{R}^7$  или  $-\text{NR}^5(\text{N-гетероциклилом})$ ;

$n$  равно 1, 2, 3 или 4;

$R^3$  является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;

R<sup>4</sup> является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;

R<sup>5</sup> является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;


$R^6$  является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;


R<sup>7</sup> является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;

R<sup>8</sup> является водородом, алкилом, замещенным алкилом, алкоксиалкилом, галоалкилом, фторалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;

$R^9$  является алкилом; или два  $R^9$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются N-гетероциклической группой; и

R<sup>10</sup> является водородом, алкилом, галоалкилом, фторалкилом, алкилокси, алкоксиалкилом, гало, трифторметилом, аминок, амидо, N-гетероциклом, аминок, амидо или N-гетероциклизалкилом;

при условии, что, если А является 4-фторфенилом, R<sup>1</sup> является метилом, R<sup>2</sup> является метилом, X является  и Y является -CH<sub>2</sub>(пиперидин-1-илом), Z не является =C(H)

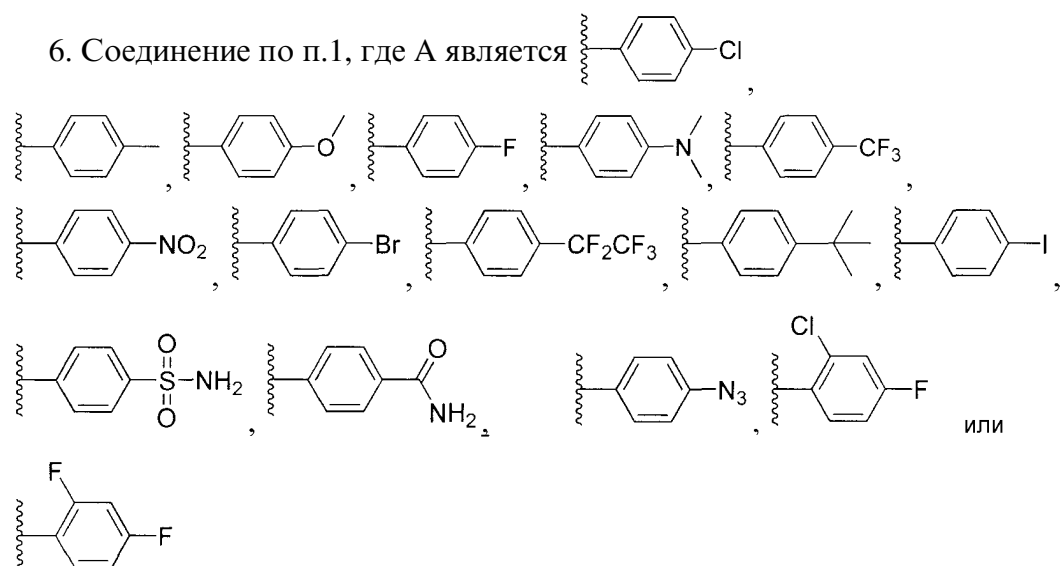
-; и если А является 4-метилфенилом, R<sup>1</sup> является метилом, R<sup>2</sup> является метилом, X является  и Y является -CH<sub>2</sub>(4-метилпиперидин-1-илом), Z не является =C(H)

2. Соединение по п.1, где А является арилом или гетероарилом.
3. Соединение по п.1, где А является фенилом, пиридин-2-илом, пиридин-3-илом или

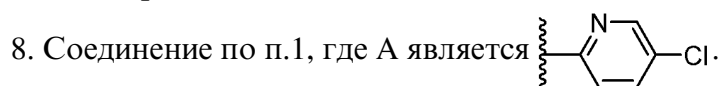
пиримидин-2-илом, необязательно замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, гало, галоалкил, фторалкил, гидроксиль, алкокси, алкиенилокси, алкинилокси, карбоциклокси, гетероциклокси, галоалкокси, фторалкилокси, формил, алкилкарбонил, галоалкилкарбонил, фторалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, карбокси, алкоксикарбонил, галоалкоксикарбонил, фторалкоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, алкилкарбонилокси, галоалкилкарбонилокси, фторалкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, амина, амидо, азидо, аминосульфони, аминосулфинил, циано, нитро, фосфинил, фосфорил, силил, силилокси, и любой из указанных заместителей связан с гетероциклической группой через метиленовую или этиленовую группу.

4. Соединение по п.1, где А является фенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, гало, галоалкил, фторалкил, гидроксиль, алкокси, галоалкокси, фторалкилокси, амина, азидо, циано и нитро.

5. Соединение по п.1, где А является фенилом, замещенным в положении четыре, необязательно также замещенным в положении два, заместителем, независимо выбранным из группы, включающей алкил, гало, галоалкил, фторалкил, гидроксиль, алкокси, галоалкокси, фторалкилокси, амина, азидо, циано и нитро.



7. Соединение по п.1, где А является пиримидин-2-илом, необязательно замещенным в положении четыре заместителем, выбранным из группы, включающей алкил, гало, галоалкил, фторалкил, гидроксиль, алкокси, галоалкокси, фторалкилокси, амина, азидо, циано и нитро.



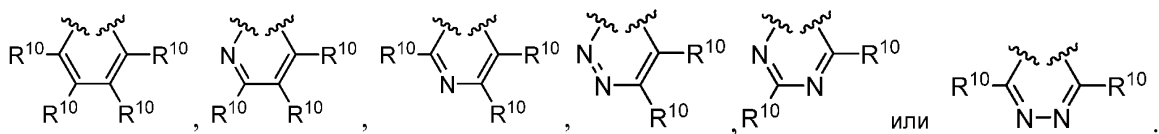
9. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил и галоалкил.

10. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^1$  является метилом; и  $R^2$  является метилом.

11. Соединение по любому из пп.1-4, где Z является  $=C(R^8)-$ ; и  $R^8$  является водородом или алкилом.

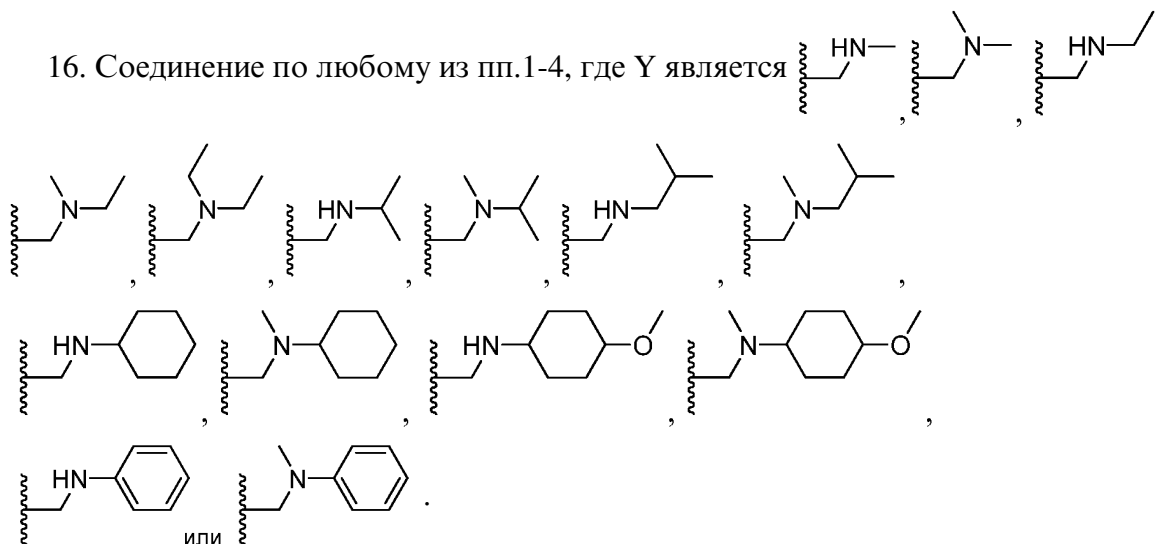
12. Соединение по любому из пп.1-4, где Z является  $=N-$ .

13. Соединение по любому из пп.1-4, где Z является  $=C(R^2)-$ ; и два  $R^2$  вместе являются



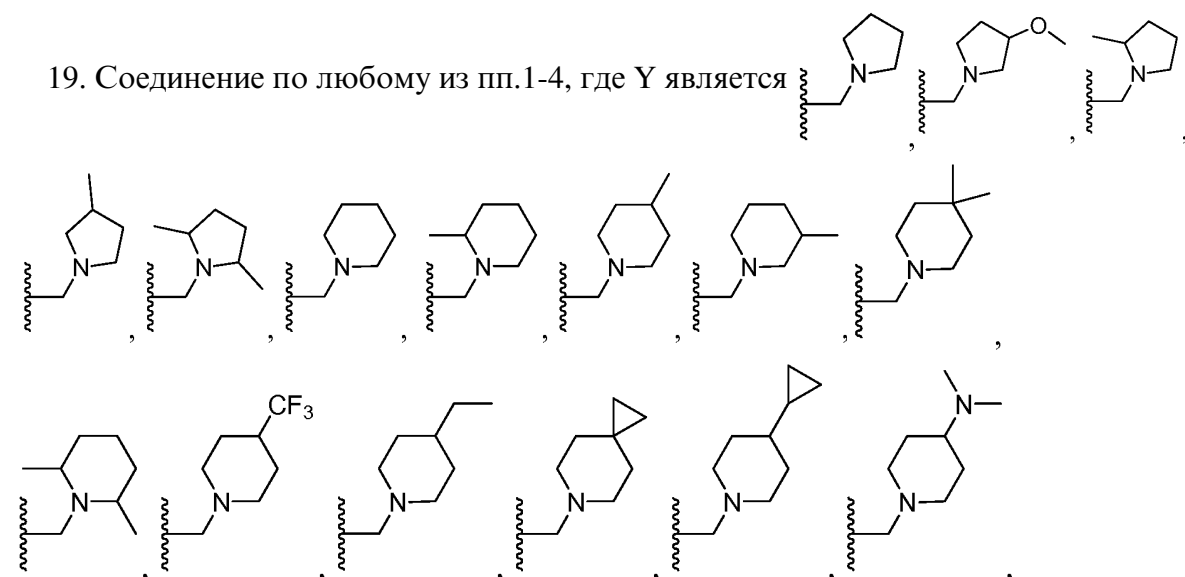
14. Соединение по любому из пп.1-4, где X является .

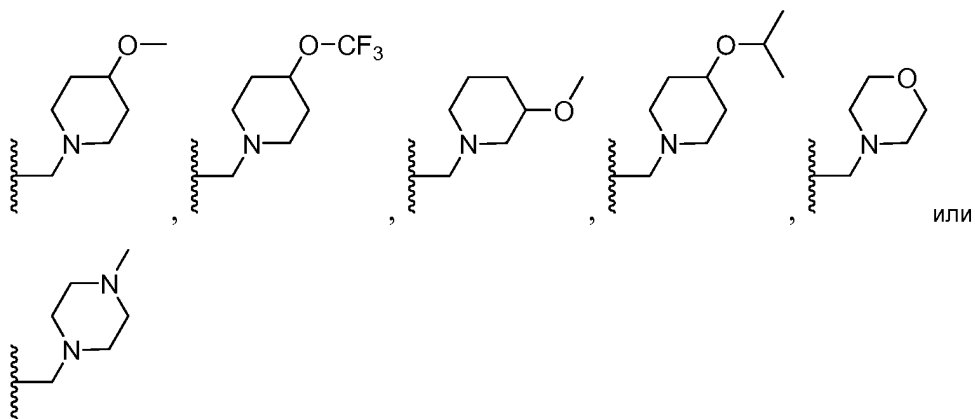
15. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является  $-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$   $\text{R}^3$  является водородом или алкилом; и  $\text{R}^4$  является водородом или алкилом.



17. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является  $-\text{CH}_2(\text{N-гетероциклилом})$ , который необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, выбранными из группы, включающей алкил, галоалкил, фторалкил, гало, гидроксил, алкокси, галоалкокси, фторалкокси, amino и нитро.

18. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является  $-\text{CH}_2(\text{пиперидин-1-илом})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{пиперазин-1-илом})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{гексагидропиримидин-1-илом})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{морфолин-1-илом})$  или  $-\text{CH}_2(1,3\text{-оксазинан-3-илом})$ , которые необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, галоалкил, фторалкил, гало, гидроксил, алкокси, галоалкокси, фторалкокси, amino и нитро.



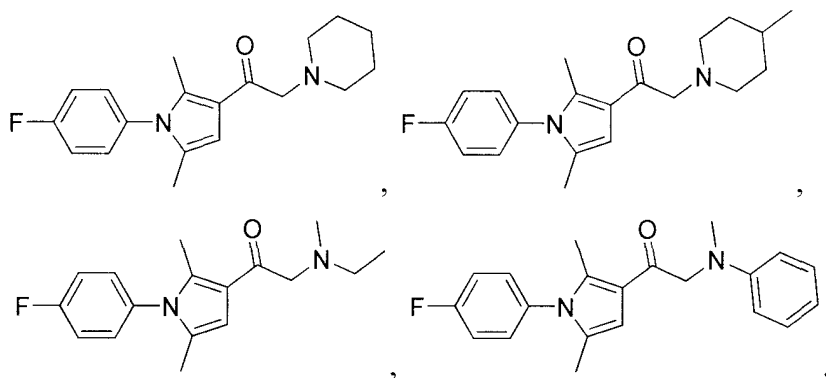


20. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкилом})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкиленом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{алкилом})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкилом})_2$  или  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{алкиленом})$ .

21. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{алкилом})$  или  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{алкилом})$ ; и n равно 2, 3 или 4.

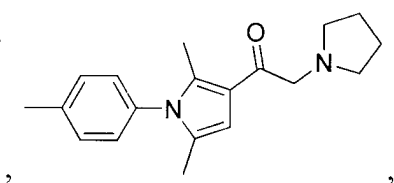
22. Соединение по любому из пп.1-4, где Y является или .

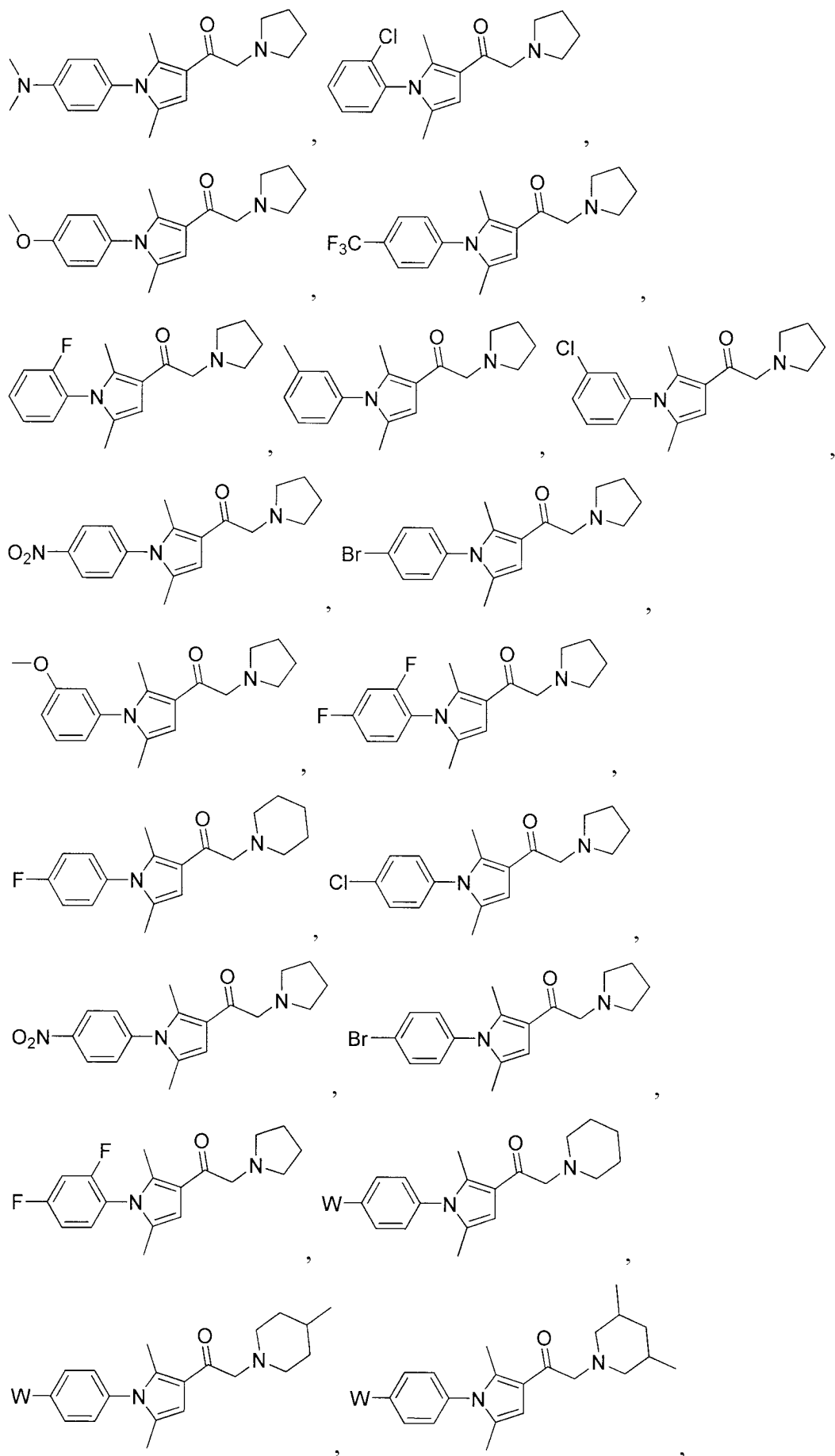
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство, химически защищенная форма, энантиомер или стереоизомер, выбранное из группы, включающей

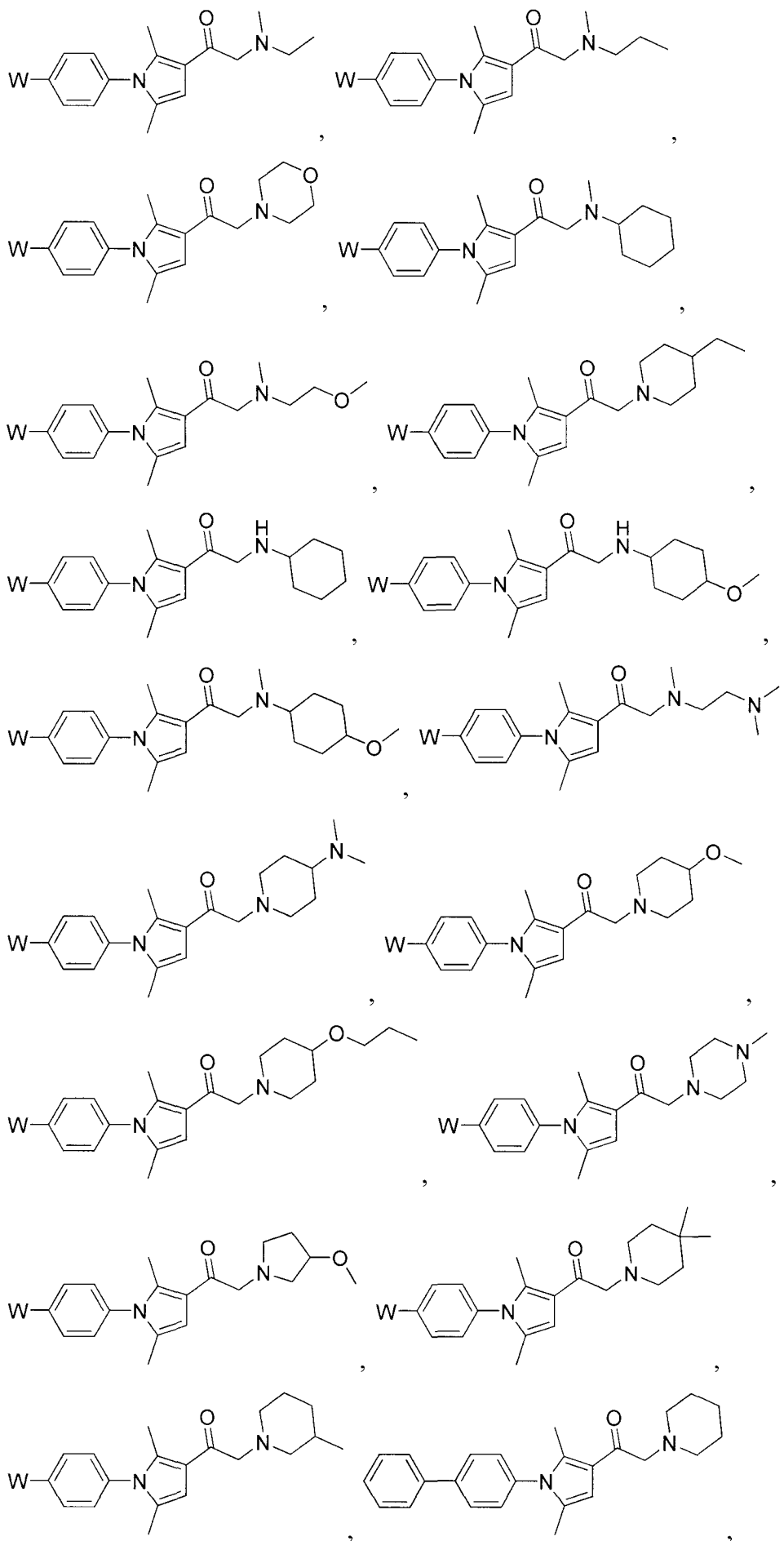


**R**

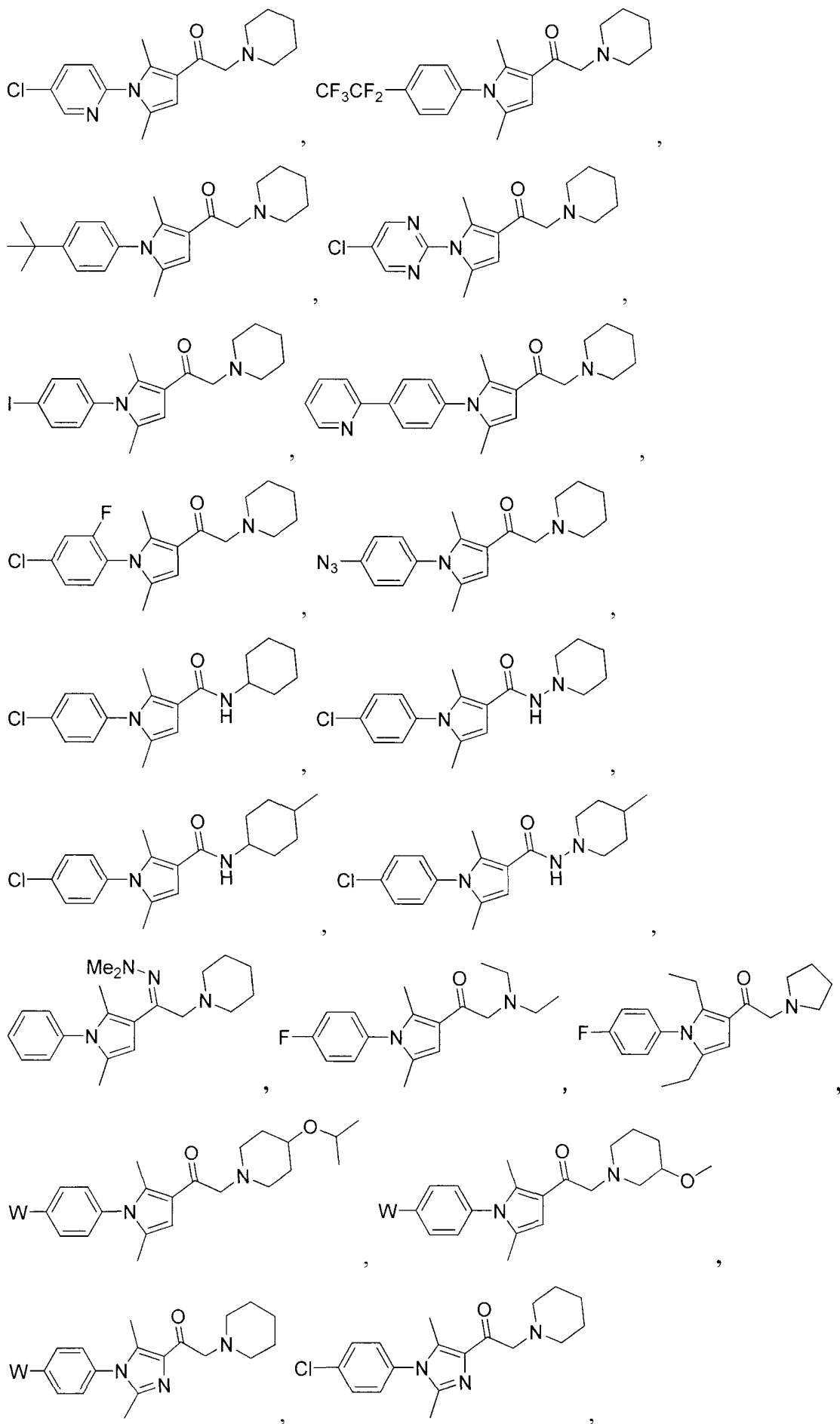
**A**

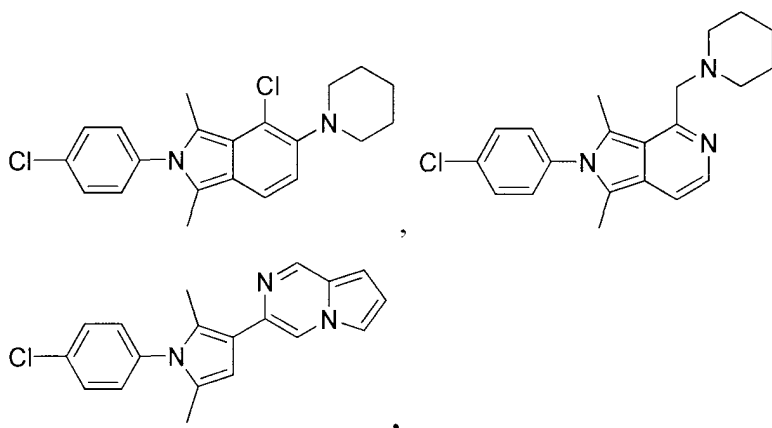












где W является метилом, фтором, хлором, нитро, метокси, этокси,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство, химически защищенную форму, энантиомер или стереоизомер, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство, химически защищенную форму, энантиомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемый наполнитель.

25. Способ ингибирования деубиквитинирующего действия Usp14 белка, включающий контакт Usp14 белка с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, пролекарством, химически защищенной формой, энантиомером или стереоизомером, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, пролекарством, химически защищенной формой, энантиомером или стереоизомером.

26. Способ улучшения деградации белка протеасомой в клетке, включающий контакт клетки с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, пролекарством, химически защищенной формой, энантиомером или стереоизомером, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, пролекарством, химически защищенной формой, энантиомером или стереоизомером.

27. Способ лечения или профилактики протеинопатии у пациента, включающий введение пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера или фармацевтической композиции по п.24.

28. Способ лечения или профилактики заболевания, для которого улучшенное разложение белка может быть терапевтическим, у пациента, включающий введение пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера или фармацевтической композиции по п.24.

29. Способ улучшения функции протеасомы у пациента, включающий введение пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера, по любому из пп.1-22 или 23, или IU1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства, химически защищенной формы, энантиомера или стереоизомера

или фармацевтической композиции по п.24.

30. Выделенная протеасома, содержащая ферментно неактивный Uch37, а также содержащая ферментно активный Usp14.

31. Протеасома по п.30, где указанная протеасома содержит винилсульфон-Uch37 аддукты.

32. Протеасома по п.30, где указанным Usp14 является рекомбинантный белок.

33. Протеасома по п.30, где указанной протеасомой является человеческая протеасома или мышьяная протеасома.

34. Выделенная протеасома, содержащая ферментно активный Usp14 и не содержащая ферментно активный Uch37.

35. Протеасома по п.34, где указанным Usp14 является рекомбинантный белок.

36. Протеасома по п.34, где указанной протеасомой является человеческая протеасома или мышьяная протеасома.

37. Способ скрининга ингибитора Usp14, включающий:

(а) получение протеасомы, содержащей ферментно неактивный Uch37, а также содержащая ферментно активный Usp14;

(b) контакт указанной протеасомы с тестируемым соединением и субстратом Usp14; и

(с) определение того, ингибирует ли тестируемое соединение деубиквитинирование указанного субстрата.