



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 495/04 (2022.02); C07D 519/00 (2022.02); A61K 31/407 (2022.02); A61P 1/00 (2022.02); A61P 11/00 (2022.02); A61P 17/00 (2022.02); A61P 19/02 (2022.02); A61P 25/28 (2022.02); A61P 29/00 (2022.02); A61P 35/00 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2019115392, 19.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2017

Дата регистрации:
27.04.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.12.2016 US 62/437,400;

14.04.2017 US 62/485,563;

28.07.2017 US 62/538,203

(43) Дата публикации заявки: 22.01.2021 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 27.04.2022 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.07.2019

(86) Заявка РСТ:
US 2017/067353 (19.12.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/118947 (28.06.2018)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

ЧАН, Кайл В. Х. (US),

ЭРДМАН, Пол Э. (US),

ФУНГ, Леа (US),

МЕРКУРИО, Фрэнк (US),

САЛЛИВАН, Роберт (US),

ТОРРЕС, Эдуардо (US)

(73) Патентообладатель(и):

БИОТЕРИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 2093228 B1, 22.02.2012. EP 1964842
B1, 12.09.2012. WO 2016191178 A1, 01.12.2016.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРРОЛА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА БЕЛКИ,
КОМПОЗИЦИИ С УКАЗАННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, модулирующим функцию белков с целью восстановления гомеостаза белков, включая активность цитокинов, СК1α, GSPT1, aiolos и/или ikaros, а также межклеточную адгезию. В настоящем изобретении предложены способы модулирования заболеваний, опосредованных

белками, таких как опосредованные цитокинами заболевания, расстройства, состояния или ответы. Предложены композиции, в том числе в комбинации с другими цитокинами и медиаторами воспаления. 2 н. и 37 з.п. ф-лы, 11 ил., 8 табл., 65 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)*C07D 519/00* (2006.01)*A61K 31/407* (2006.01)*A61P 1/00* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)*A61P 19/02* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 495/04 (2022.02); *C07D 519/00* (2022.02); *A61K 31/407* (2022.02); *A61P 1/00* (2022.02); *A61P 11/00* (2022.02); *A61P 17/00* (2022.02); *A61P 19/02* (2022.02); *A61P 25/28* (2022.02); *A61P 29/00* (2022.02); *A61P 35/00* (2022.02)

(21)(22) Application: **2019115392, 19.12.2017**(24) Effective date for property rights:
19.12.2017Registration date:
27.04.2022

Priority:

(30) Convention priority:
21.12.2016 US 62/437,400;
14.04.2017 US 62/485,563;
28.07.2017 US 62/538,203

(43) Application published: **22.01.2021 Bull. № 3**(45) Date of publication: **27.04.2022 Bull. № 12**(85) Commencement of national phase: **22.07.2019**(86) PCT application:
US 2017/067353 (19.12.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/118947 (28.06.2018)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

CHAN, Kajl V. KH. (US),
ERDMAN, Pol E. (US),
FUNG, Lea (US),
MERKURIO, Frenk (US),
SALLIVAN, Robert (US),
TORRES, Eduardo (US)

(73) Proprietor(s):

BIOTERIKS, INK. (US)

(54) **THIENOPYRROL DERIVATIVES FOR APPLICATION FOR TARGETING PROTEINS, COMPOSITIONS WITH SAID DERIVATIVES, METHODS AND APPLICATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds modulating protein function for the purpose of restoring protein homeostasis, including the activity of cytokines, CK1 α , GSPT1, aiolos and/or ikaros, as well as intercellular adhesion. Proposed in the present invention are methods for modulating protein-mediated diseases,

such as cytokine-mediated diseases, disorders, conditions, or responses. Proposed are compositions, including those in combination with other cytokines and inflammation mediators.

EFFECT: ensured modulation of protein-mediated diseases.

39 cl, 11 dwg, 8 tbl, 65 ex

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0001] Предложены соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения, предотвращения или диагностики заболеваний, расстройств или состояний, связанных с нарушением функции белков.

Уровень техники

[0002] Нарушение функции белка и/или дисбаланс белка является отличительным признаком многих болезненных состояний. Например, функционирование иммунной системы тонко сбалансировано посредством действия провоспалительных и противовоспалительных медиаторов или цитокинов. Некоторые цитокины стимулируют воспаление (провоспалительные цитокины), в то время как другие цитокины подавляют активность провоспалительных цитокинов (противовоспалительные цитокины). Например, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 являются высокоэффективными активаторами В-лимфоцитов, а также действуют в качестве противовоспалительных факторов. Они представляют собой противовоспалительные цитокины в силу их способности подавлять гены провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО) и хемокины.

[0003] Нарушение регуляции активности указанных медиаторов может привести к развитию серьезных воспалительных состояний. Например, аутоиммунные заболевания возникают, когда клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги) становятся сенсibilизированными против «своего». В данной системе лимфоциты, а также макрофаги, как правило, находятся под контролем. Однако в ответ на еще не объясненные триггеры может происходить ошибочное действие данной системы против собственных тканей организма. Одна из гипотез заключается в том, что лимфоциты распознают антиген, который имитирует «свое», и происходит каскад активации различных компонентов иммунной системы, что в конечном итоге приводит к разрушению тканей. Также предполагают, что аутоиммунные расстройства обусловлены генетической предрасположенностью.

[0004] Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа, или ФНО-α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) представляют собой провоспалительные цитокины, которые опосредуют воспалительные реакции, связанные с инфекционными агентами и другими клеточными стрессами. Полагают, что избыточная выработка указанных цитокинов лежит в основе прогрессирования многих воспалительных заболеваний, включая среди прочих ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, эндотоксический шок, остеопороз, болезнь Альцгеймера, застойную сердечную недостаточность и псориаз.

[0005] Недавние результаты клинических испытаний подтверждают применение белковых антагонистов цитокинов, например, растворимого гибридного белка рецептора ФНО-α (этанерцепта) или моноклонального антитела к ФНО-α (инфликсимаба) для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона, ювенильного хронического артрита и псориазического артрита. Таким образом, подавление провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и интерлейкин-1 (ИЛ-1), стало общепринятым терапевтическим подходом к потенциальному лекарственному вмешательству при указанных состояниях.

[0006] Более того, в настоящее время ИЛ-2 одобрен FDA для лечения пациентов с раком почки и меланомой с обеспечением долговременных полных ремиссий, достигающих при применении ИЛ-2 148 месяцев. Однако вследствие короткого периода полужизни ИЛ-2 в сыворотке для достижения терапевтических уровней требуется

введение большого количества ИЛ-2. Было предпринято множество попыток минимизировать побочные эффекты системного лечения с применением ИЛ-2, например, введение ИЛ-2 непосредственно в опухоль, однако это усложняет лечение и в значительной степени не увенчалось успехом.

5 [0007] Локальная доставка цитокинов привлекательна по сравнению с системной доставкой по ряду причин. В данном случае учитывают естественную природу цитокинов, которые эволюционно развивались таким образом, чтобы действовать локально паракринным или аутокринным образом. Локальная экспрессия также значительно снижает многие побочные эффекты системной доставки цитокинов. Таким
10 образом, соединения и способы, позволяющие повысить локальную экспрессию ИЛ-2, были бы переносимы лучше, чем лечение с применением высоких доз ИЛ-2, что расширило бы терапевтическую эффективность стратегий, повышающих уровень ИЛ-2.

[0008] Дополнительные мишени включают в себя несколько генов-кандидатов, задействованных в апоптозе и выживании клеток, включая фактор терминации трансляции GSPT1 (eRF3a), казеинкиназу 1 α (CK1 α) и цинк-пальцевые транскрипционные факторы aiolos, helios и ikaros. Aiolos, helios и ikaros являются транскрипционными факторами, экспрессия которых ограничена лимфоидной линией дифференцировки. Например, aiolos связывается с промоутером Bcl-2, а также взаимодействует с белками
15 Bcl-2 и Bcl-XL для повышения выживаемости клеток. Повышение экспрессии aiolos, например, может уменьшить апоптоз клеток, зараженных ВИЧ-1.

[0009] Подобным образом, благодаря экспрессии aiolos при раке легких и раке молочной железы прогнозируется значительное снижение выживаемости пациентов. Aiolos снижает экспрессию большого набора генов клеточной адгезии, нарушая
25 взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрикс, что способствует метастазированию. Aiolos также может выступать в роли эпигенетического фактора лимфоцитарной мимикрии в некоторых видах метастатического эпителиального рака. Подобным образом, аберрантная экспрессия ikaros и helios может способствовать экспрессии Bcl-XL, стимулируя развитие злокачественных новообразований системы кроветворения. Таким образом, отрицательная регуляция aiolos, ikaros и/или helios может уменьшать
30 или устранять метастазирование.

[0010] GSPT1 опосредует распознавание стоп-кодона и способствует выходу синтезируемого пептида из рибосомы, а также вовлечен в несколько других важных клеточных процессов, таких как регулирование клеточного цикла, формирование
35 цитоскелета и апоптоз. Соответственно, пониженный уровень GSPT1 может нарушить контроль над пролиферацией клетки и способствовать миграции клеток и образованию рубцов. Действительно, GSPT1 выступает в роли онкогенного фактора при нескольких видов рака, включая рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка и рак предстательной железы. См. например, Brito, et al., Carcinogenesis, Vol. 26, No. 12, pp. 2046-49 (2005); Brito, et al., Canc. Genet. Cytogen., Vol. 195, pp. 132-42 (2009); Tavassoli, et al., Med. Oncol., Vol 29, pp. 1581-85 (2011); Wright and Lange, Rev. Urol., Vol. 9, No. 4, pp. 207-213 (2007); Hoshino, et al., Apoptosis, Vol. 17, pp. 1287-99 (2012); Liu, et. al., PLOS One, Vol. 9, No. 1, e86371 (2014); и Jean-Jean, et al., Mol. Cell. Bio., Vol. 27, No. 16, pp. 5619-29 (2007). GSPT1 также способствует образованию глиозного рубца и астроглиозу после
45 повреждений центральной нервной системы (ЦНС). См. например, Ishii et al., J. Biol. Chem., Vol. 292, No. 4, pp. 1240-50 (2017).

[0011] Казеинкиназа 1 α (CK1 α) представляет собой компонент β -катенин-деградационного комплекса и является важнейшим регулятором сигнального пути

Wnt. Ее устранение приводит к активации и Wnt, и p53. Schitteck and Sinnberg, *Mol. Cancer*. 2014, 13, 231; Cheong and Virshup, *J. Biochem. Cell Biol.* 2011, 43, 465-469; Elyada et al., *Nature* 2011, 470, 409-413. CK1 α фосфорилирует β -катенин, который вслед за этим далее фосфорилируется GSK-3 β . Это дестабилизирует β -катенин и помечает белок для убиквитилирования и протеасомной деградации. Таким образом, CK1 α выполняет функцию молекулярного переключателя пути Wnt. Amit et al., *Genes Dev.* 2002, 16, 1066-1076. CK1 α критична для эмбриогенеза и играет важную роль в развитии тканей и ответе на повреждение ДНК, которые отчасти координируются по меньшей мере посредством p53. Elyada et al., *Nature* 2011, 470, 409-413; Schneider et al., *Cancer Cell* 2014, 26, 509-520.

[0012] Следует отметить, что CK1 α также фосфорилирует p53, что ингибирует связывание с MDM2 (ингибитором p53) и стабилизирует связывающие взаимодействия p53 с транскрипционным аппаратом. Huart, et al., *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 32384-32394. Таким образом, ингибирование активности CK1 α повышает уровень содержания p53 в клетке. Это имеет особенно важное значение при раке кожи, от которого с 1980 года умерло людей больше, чем в совокупности от всех других видов рака. Stern, *Arch Dermatol.* 2010, 146, 279-282.

[0013] В коже p53 также играет ключевую роль против повреждения ультрафиолетом в пути приобретения загара p53/ПОМК/ α -МСГ/MC1R/MITF, а также при репарации ДНК/ареста клеточного цикла/пути апоптоза. Cui et al., *Cell* 2007, 128, 853-864; Ogmundsdottir and Steingrimsdottir, *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2014, 27, 154-155. УФ-излучение способно повредить кожу как за счет опосредованного повреждения клетки из-за выработки активных форм кислорода, так и за счет непосредственного повреждения ДНК. Данное повреждение может вызвать ожог и в конечном итоге развитие рака кожи. Кератиноциты в эпидермисе чувствительны к УФ-излучению и являются главным инициатором ответной реакции в коже. На воздействие УФ-излучения кератиноциты продуцируют различные паракринные факторы (например, α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), эндотелин-1 (Edn1) и Kit), которые активируют соседние меланоциты для повышения синтеза меланина. Natarajan et al., *Nat. Chem. Biol.* 2014, 10, 542-551; Kondo, *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999, 4, 177-183; Costin and Hearing, *FASEB J.* 2007, 21, 976-994; Costin and Hearing, *FASEB J.* 2007, 21, 976-994; Cui et al., *Cell* 2007, 128, 853-864; Nasti and Timares, *Photochem. Photobiol.* 2015, 91, 188-200; Slominski et al., *Physiol. Rev.* 2004, 84, 1155-1228; Murase et al., *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 4343-4353; Hyter et al., *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2013, 26, 247-258; D'Orazio et al, *Nature* 2006, 443, 340-344. В частности, p53 усиливает вызванную УФ-лучами пигментацию кожи посредством стимулирования в кератиноцитах транскрипции меланогенного цитокина - ПОМК (проопиомеланокортина).

[0014] Одним из биологических ответов на воздействие УФ-излучения является гиперпигментация кожи, возникающая вследствие повышенного синтеза меланина в меланоцитах с последующим распределением меланина в соседних кератиноцитах. Меланин выполняет функцию естественного солнцезащитного фильтра, который непосредственно предотвращает проникновение УФ и видимого излучения в глубокие слои кожи, где находятся пролиферирующие клетки, а также является мощным антиоксидантом и акцептором свободных радикалов. Kadekaro et al., *Pigment Cell Res.* 2003, 16, 434-447. В целом люди с более темной кожей имеют пониженную частоту случаев возникновения рака кожи, вызванного УФ-облучением, в то время как люди с более светлой кожей сильнее предрасположены к повреждениям, вызванным УФ-

облучением, и образованию опухолей, а также имеют слабовыраженные проявления загара. Brenner and Hearing, Photochem. Photobiol. 2008, 84, 539-549.

[0015] Меланоциты вырабатывают два различных типа меланина: темно-коричневый эумеланин, который преобладает у людей с черными и/или коричневыми волосами, и желто-красноватый феомеланин, который в основном образуется у людей с рыжими волосами и веснушками. Costin and Hearing, FASEB J. 2007, 21, 976-994; Slominski et al., Physiol. Rev. 2004, 84, 1155-1228; Prota, Pigment. Cell Res. 1992, Suppl. 2, 25-31. Феомеланин также вырабатывается в коже людей, не имеющих рыжих волос и веснушек. Thody et al., J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 340-344. Положительный эффект меланина в основном вызван присутствием эумеланина, который поглощает большую часть ультрафиолета и улавливает свободные радикалы, образуемые под действием ультрафиолета, тогда как феомеланин известен тем, что способен вызывать рак. Brenner and Hearing, Photochem. Photobiol. 2008, 84, 539-549; Mitra et al., Nature 2012, 491, 449-453.

[0016] Таким образом, существует необходимость в эффективном способе селективного повышения полезного уровня эумеланина для предотвращения вызванного УФ-излучением повреждения ДНК и рака кожи. Уровни экспрессии белков, повышаемые при транскрипции с помощью p53, наглядно выше в участках пигментированной кожи по сравнению с контрольными уровнями в защищенных от солнца участках.

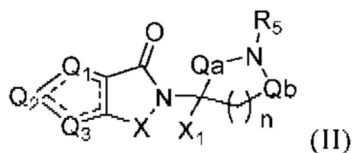
[0017] Одним из механизмов нарушения работы белковых факторов, стимулирующих заболевание, является снижение концентрации данных белков в клетке. Например, протеолитическое расщепление клеточных белков крайне важно для нормального функционирования клетки. Вклинивание в данный процесс с помощью селективного воздействия на специфичные белки, связанные с заболеванием, представляет собой новый способ для его лечения. Необратимая природа протеолиза делает его подходящим для выполнения функции регулирующего переключателя для управления однонаправленными процессами. Например, повышение уровня p53 благодаря нацеленному воздействию на SK1 α для ее разрушения может усилить реакцию пигментации на воздействие УФ-излучения, снижая риск возникновения рака кожи.

[0018] Опосредованный убиквитином протеолиз начинается с сшивания одной или более молекул убиквитина с определенным белком-субстратом. Убиквитирование происходит благодаря активности убиквитинактивирующих ферментов (E1), убиквитинконъюгирующих ферментов (E2) и убиквитинпротеинлигаз (E3), действующих последовательно для присоединения убиквитина к остаткам лизина в белках-субстратах. Лигаза E3 обеспечивают специфичность реакций убиквитирования за счет связывания напрямую с конкретными субстратами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] Было обнаружено, что соединения, предложенные в настоящей заявке, обладают неочевидными и неожиданными биологическими эффектами. В некоторых вариантах реализации предложенные нацеленные на белок соединения («нацеливающие группы»). В некоторых вариантах реализации предложены химерные соединения, содержащие нацеливающую группу, линкерную группу и E1-связывающую группу. В некоторых вариантах реализации предложены химерные соединения, содержащие нацеливающую группу, линкерную группу и E2-связывающую группу. В некоторых вариантах реализации предложены химерные соединения, содержащие нацеливающую группу, линкерную группу и E3-связывающую группу. В некоторых вариантах реализации предложены химерные соединения, содержащие нацеливающую группу, линкерную группу и комбинацию одной или более E1-, E2- или E3-связывающих групп.

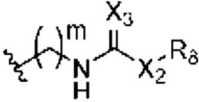
[0020] В некоторых вариантах реализации предложены соединения формулы (II):



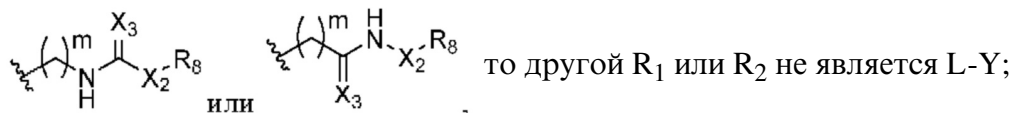
или его фармацевтически приемлемая соль или его сольваты.

[0021] В некоторых вариантах реализации Q_1 , Q_2 и Q_3 каждый независимо представляет собой CR_1 , CR_2 или -S-. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из Q_1 , Q_2 и Q_3 представляет собой CR_1 или CR_2 . В некоторых вариантах реализации каждый из Q_1 , Q_2 и Q_3 не может быть -S-. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из Q_1 , Q_2 и Q_3 представляет собой CR_1 или CR_2 .

[0022] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, дейтерий, гидроксил, галоген, циано, нитро, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C-амидо, необязательно замещенный N-амидо, необязательно замещенную мочевины, необязательно замещенный сложный эфир, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный

5-10-членный гетероарил,  или L-Y. В некоторых

вариантах реализации если один из R_1 или R_2 представляет собой



[0023] В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой H, дейтерий, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил.

[0024] В некоторых вариантах реализации X представляет собой $C(R_5)_2$, $CH(R_5)$, CH_2 , $C=O$ или $C=S$; если Q_3 представляет собой -S-, то X представляет собой $C(R_5)_2$, $CH(R_5)$ или CH_2 .

[0025] В некоторых вариантах реализации X_1 выбран из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного amino, необязательно замещенного C-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила.

[0026] В некоторых вариантах реализации X_1 выбран из H, дейтерия, галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила.

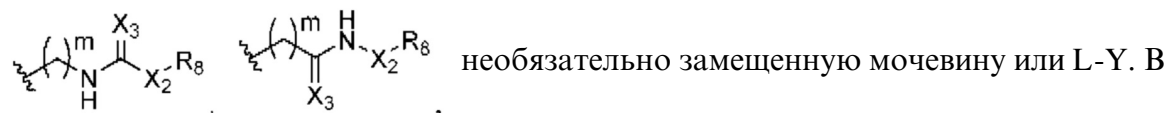
[0027] В некоторых вариантах реализации X_2 выбран из $(CH_2)_a$, $(CF_2)_a$, $(CD_2)_a$, $C=O$,

NH, N-(необязательно замещенный C₁-C₆ алкил) и [(CH₂)_p-O-(CH₂)_q]_r.

[0028] В некоторых вариантах реализации X₃ выбран из O, NH и S.

[0029] В некоторых вариантах реализации a равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах реализации n равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации p и q независимо имеют значения 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации r равен 0, 1, 2, 3 или 4.

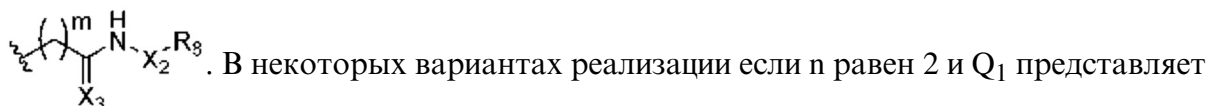
[0030] В некоторых вариантах реализации Q_a и Q_b каждый независимо представляют собой C=O, C=S или CH₂. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то Q₃ представляет собой -S-, или если n равен 2, то R₁ представляет собой замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенную мочевины или L-Y. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то Q₃ представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то R₁ представляет собой замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил или L-Y. В некоторых вариантах реализации если n равен 2 и Q₁ представляет собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет собой



некоторых вариантах реализации если n равен 2 и Q₁ представляет собой -S-, то один

из R₁ или R₂ представляет собой $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{X}_2 \text{---} \text{R}_8 \\ | \\ \text{H} \end{array}$. В некоторых вариантах реализации

если n равен 2 и Q₁ представляет собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет собой



собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет собой L-Y. В некоторых вариантах

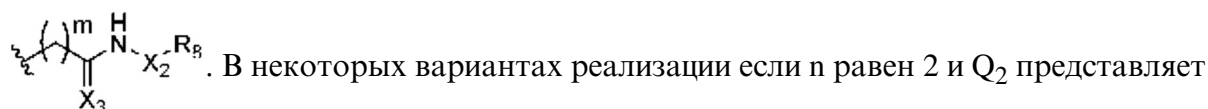
реализации если n равен 2 и Q₂ представляет собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет

собой $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{X}_2 \text{---} \text{R}_8 \\ | \\ \text{H} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{X}_2 \text{---} \text{R}_8 \\ || \\ \text{X}_3 \end{array}$, необязательно замещенную мочевины или L-Y. В

некоторых вариантах реализации если n равен 2 и Q₂ представляет собой S, то один из

R₁ или R₂ представляет собой $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{X}_2 \text{---} \text{R}_8 \\ | \\ \text{H} \end{array}$. В некоторых вариантах реализации если

n равен 2 и Q₂ представляет собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет собой



собой -S-, то один из R₁ или R₂ представляет собой L-Y. В некоторых вариантах реализации если n равен 2 и Q₂ представляет собой S, то один из R₁ или R₂ представляет собой необязательно замещенную мочевины.

[0031] В некоторых вариантах реализации L представляет собой -Z₁-(R₆-O-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-S-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(C=O)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(CO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(NHCO)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(CONH)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=NH)NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(NHSO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO₂NH)-R₆)_t-Z₂-; или -Z₁-(R₆-R₇-R₆)_t-Z₂-. В некоторых вариантах реализации каждый t независимо имеет значения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

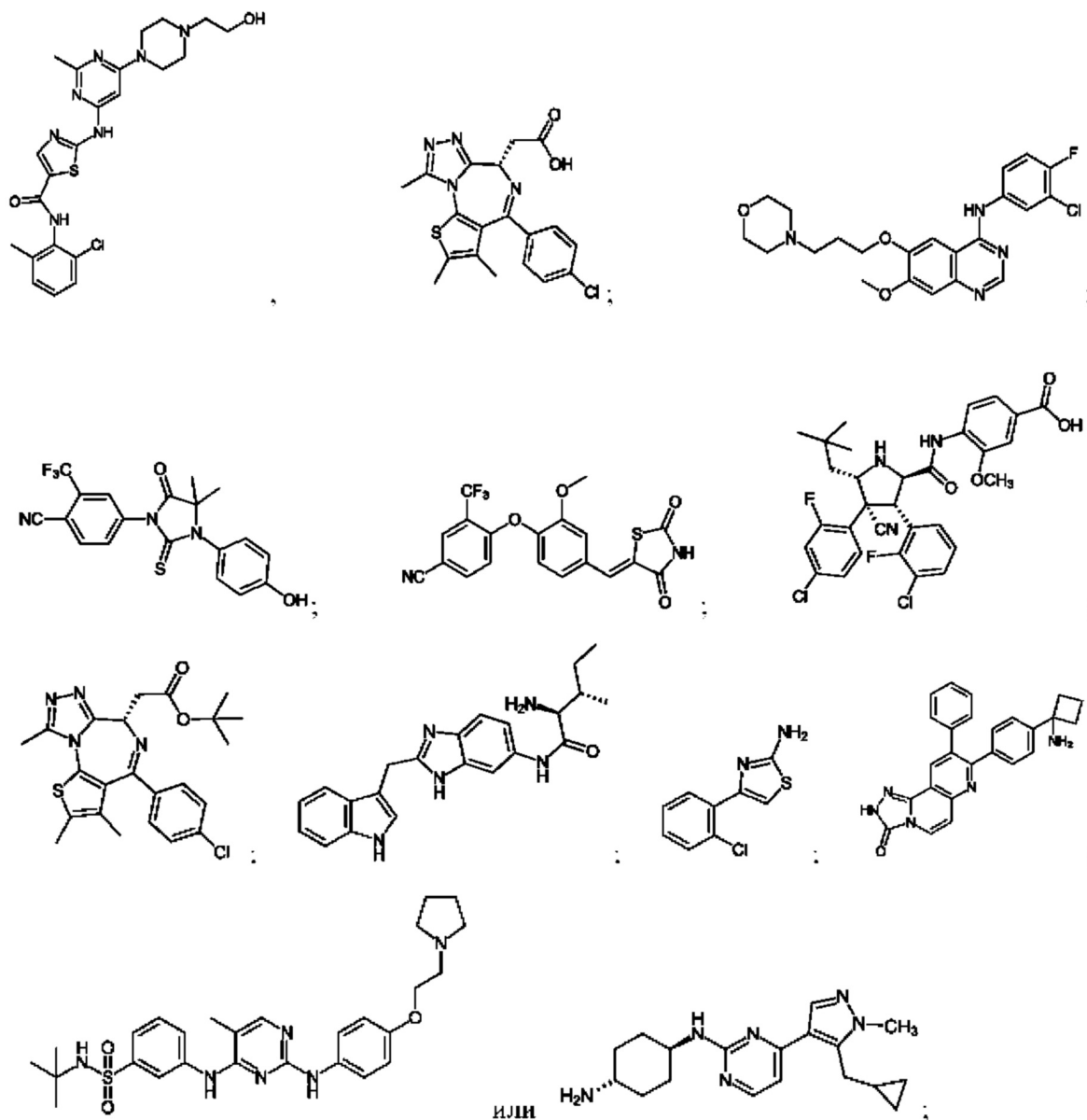
[0032] В некоторых вариантах реализации L представляет собой -Z₁-(R₆-O-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-S-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(C=O)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(CO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(NHCO)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(CONH)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(NHSO₂)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(SO₂NH)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=O)NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=NH)NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=S)NH-R₆)_t-Z₂-; или -Z₁-(R₆-R₇-R₆)_t-Z₂-. В некоторых вариантах реализации каждый t независимо имеет значения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

[0033] В некоторых вариантах реализации Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой -CH₂-; -O-; -S-; S=O; -SO₂-; C=O; -CO₂-; -NH-; -NH(CO)-; -(CO)NH-; -NH-SO₂-; SO₂-NH; -R₆CH₂-; -R₆O-; -R₆S-; R₆-S=O; -R₆SO₂-; R₆-C=O; -R₆CO₂-; R₆NH; -R₆NH(CO)-; -R₆(CO)NH-; -R₆NH-SO₂-; -R₆SO₂-NH-; -CH₂R₆-; -OR₆-; -SR₆-; -S=O-R₆-; -SO₂R₆-; -C=O-R₆-; -CO₂R₆-; -NHR₆-; -NH(CO)R₆-; -(CO)NHR₆-; -NH-SO₂R₆-; или -SO₂-NHR₆-.

[0034] В некоторых вариантах реализации каждый R₆ отсутствует или независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R₇ представляет собой необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный 3-10-членный или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R₈ выбран из необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₁-C₁₀ алкила, R_{8A} и R_{8B}. В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из гидроксильной, галогенной, циано, нитро, незамещенной амино, монозамещенной амино, дизамещенной амино, необязательно замещенной C-амидо, необязательно замещенной N-амидо, необязательно замещенной сложного эфира, необязательно замещенной сульфонила, необязательно замещенной S-сульфонамида, необязательно замещенной N-сульфонамида, необязательно замещенной сульфоната, необязательно замещенной O-тиокарбамоила, необязательно замещенной N-тиокарбамоила, необязательно замещенной N-карбамоила, необязательно замещенной O-карбамоила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенной тиомочевины, необязательно замещенной C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенной C₁-C₆ галогеналкокси, необязательно замещенной C₃-C₁₀ циклоалкила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенной C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенной 5-10-членной

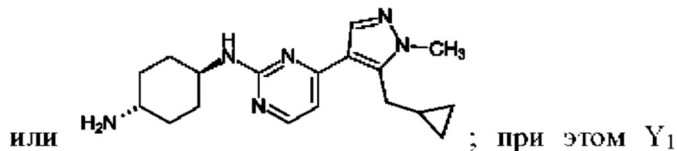
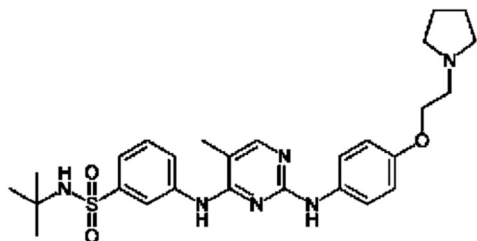
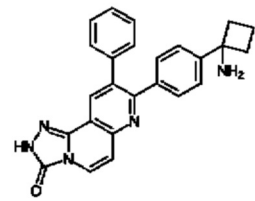
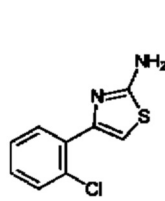
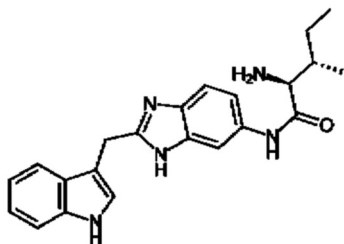
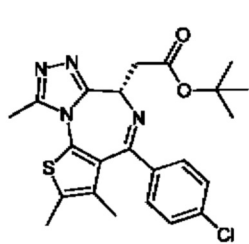
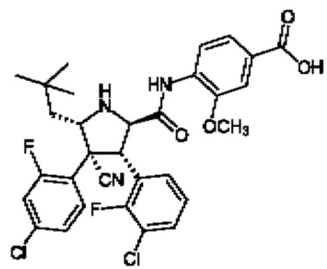
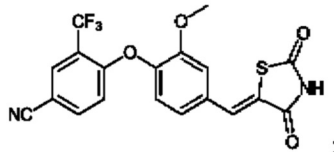
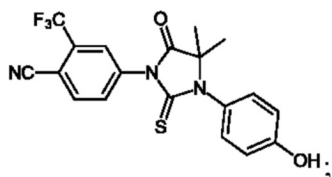
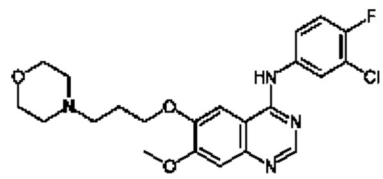
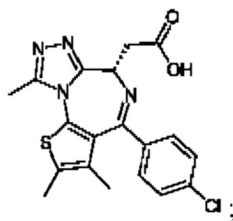
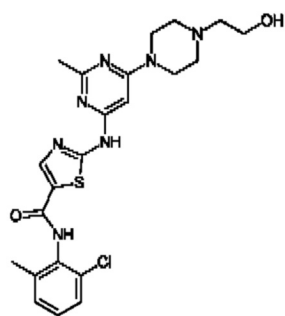
гетероарила(C₁-C₆ алкил) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆ алкил) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах реализации R_{8B} представляет собой Y₁.

[0035] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой



при этом Y дериватизирован с возможностью присоединения к L.

[0036] В некоторых вариантах реализации Y_1 представляет собой

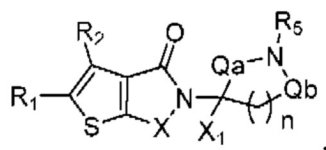


derivатизирован с возможностью присоединения к X_2 .

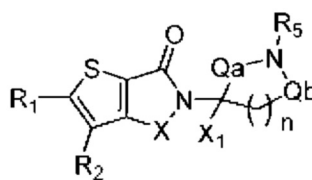
[0037] В некоторых вариантах реализации --- представляет собой углерод-углерод одинарную связь, углерод-углерод двойную связь или одинарную связь углерод-сера. При этом подразумевается, что комбинации двойных и/или одинарных связей, образованных с помощью --- не превышают требования атомной валентности. При этом также подразумевается, что любые возникающие свободные валентности заполнены водородом, дейтерием или замещены, как указано в настоящем описании.

[0038] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из

соединения формулы (IIa)



Формулы (IIb)



и Формулы (IIc) или его фармацевтически

приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II)

представляет собой соединение формулы (IIa): или его

фармацевтически приемлемую соль.

[0039] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет

собой соединение формулы (IIb): или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II)

представляет собой соединение формулы (IIc): или его

фармацевтически приемлемую соль.

[0040] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из

соединения формулы (IId) Формулы (IIe) O

и Формулы (IIf) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0041] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет

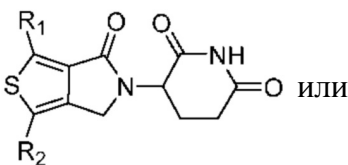
собой соединение формулы (IId): или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II)

представляет собой соединение формулы (IIe): или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение

формулы (II) представляет собой соединение формулы (III):



его фармацевтически приемлемую соль.

[0042] В некоторых вариантах реализации Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O или CH₂. В некоторых вариантах реализации Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O. В некоторых вариантах реализации Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой CH₂. В некоторых вариантах реализации Qa представляет собой C=S, и Qb представляет собой C=O, CH₂ или C=S.

[0043] В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3.

[0044] В некоторых вариантах реализации R₅ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R₅ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил.

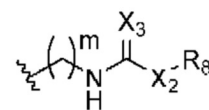
[0045] В некоторых вариантах реализации X представляет собой CH₂. В некоторых вариантах реализации X представляет собой C=O.

[0046] В некоторых вариантах реализации X₁ выбран из H, дейтерия, галогена и необязательно замещенного C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации X₁ выбран из H и фтор. В некоторых вариантах реализации X₁ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил.

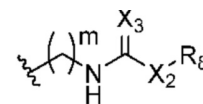
[0047] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R₂ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил.

[0048] В некоторых вариантах реализации L представляет собой -Z₁-(R₆-O-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-(NHCO)-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=O)NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=S)NH-R₆)_t-Z₂-; -Z₁-(R₆-NH(C=NH)NH-R₆)_t-Z₂-; или -Z₁-(R₆-(CONH)-R₆)_t-Z₂-. В некоторых вариантах реализации t равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации Z₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой -CH₂-; -O-; -NH-; -NH(CO)-; или -(CO)NH.

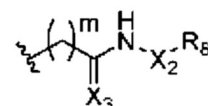
[0049] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой



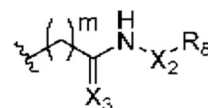
В некоторых вариантах реализации R² представляет собой



В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой



В некоторых вариантах реализации R² представляет собой



В некоторых вариантах реализации один из R_1 и R_2 представляет собой необязательно замещенную мочевины, а другой из R_1 и R_2 представляет собой Н или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

5 [0050] В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3.

[0051] В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой О. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации
10 X_3 представляет собой S.

[0052] В некоторых вариантах реализации X_2 выбран из $(CH_2)_a$, $C=O$ и $[(CH_2)_p-O-(CH_2)_q]_t$. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой $(CH_2)_a$.

[0053] В некоторых вариантах реализации a равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации a равен 0. В некоторых вариантах реализации a равен 1. В некоторых вариантах реализации a равен 2. В некоторых вариантах реализации a равен 3.

[0054] В некоторых вариантах реализации p и q независимо имеют значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации p и q независимо имеют значения 2 или 3. В некоторых вариантах реализации p и q независимо имеют значения 0, 1 или 2. В
20 некоторых вариантах реализации p и q независимо имеют значения 1 или 2.

[0055] В некоторых вариантах реализации t равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации t равен 1. В некоторых вариантах реализации t равен 2. В некоторых вариантах реализации t равен 3.

[0056] В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой NH или N-
25 (необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил). В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой NH.

[0057] В некоторых вариантах реализации R_8 выбран из необязательно замещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно
30 замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил представляет собой монозамещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил представляет собой дизамещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный
35 C_6 - C_{10} арил представляет собой тризамещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил представляет собой фенильную группу, замещенную галогеном. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил представляет собой фенильную группу,
40 замещенную незамещенным C_1 - C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил представляет собой фенильную группу, замещенную незамещенным C_1 - C_6 алкилом и галогеном.

[0058] В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из гидроксила, галогена,
45 циано, нитро, незамещенного amino, моно- замещенного amino, ди-замещенного amino, необязательно замещенного C-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонила, необязательно замещенного S-сульфонамидо, необязательно замещенного N-сульфонамидо, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного

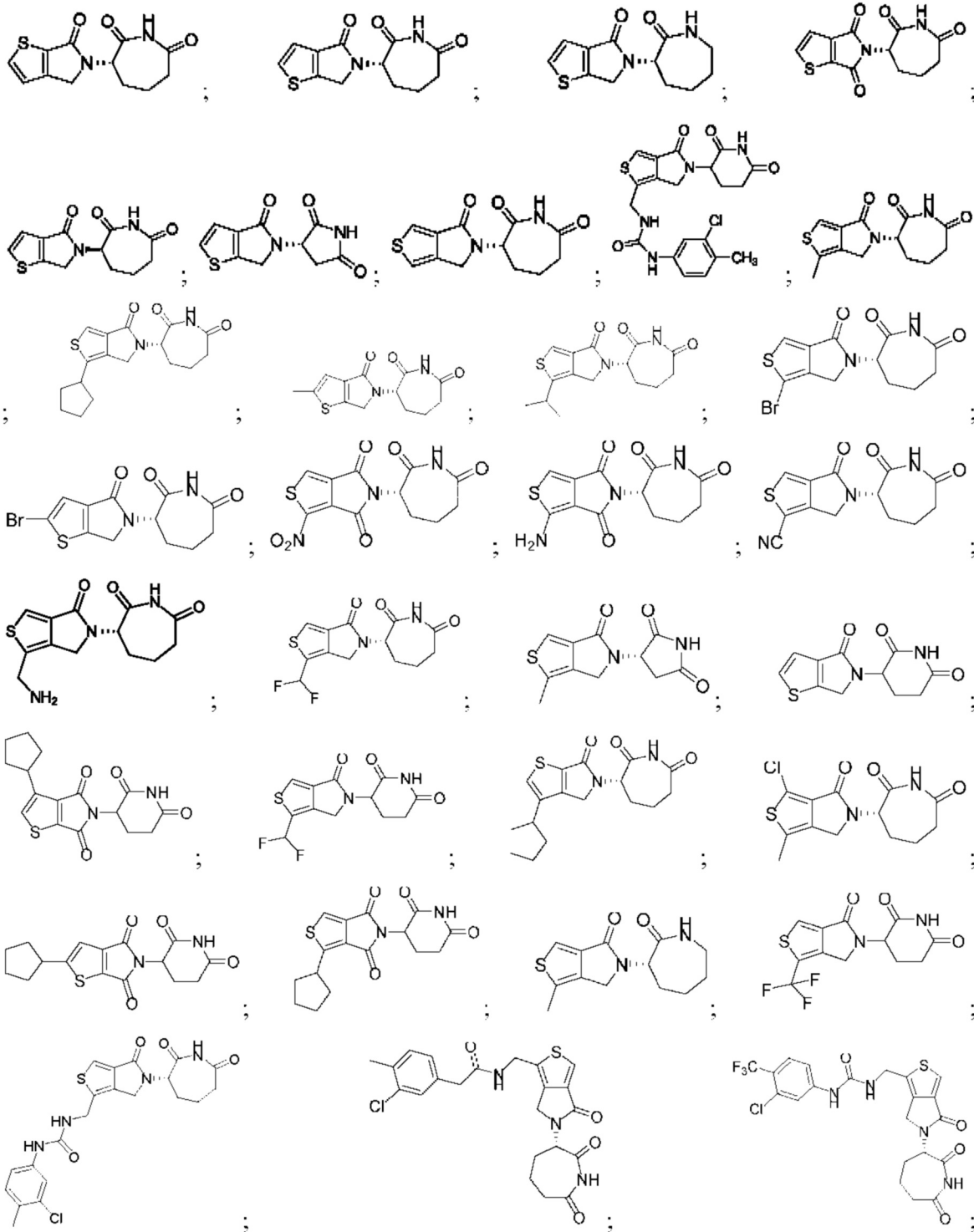
О-тиокарбамоила, необязательно замещенного N-тиокарбамоила, необязательно замещенного N-карбамоила, необязательно замещенного О-карбамоила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенной тиомочевины, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₁-C₆ галогеналкокси,
 5 необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆ алкил) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из
 10 необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆ алкил) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах реализации R₈ представляет собой
 15 R_{8B} и R_{8B} представляет собой Y₁.

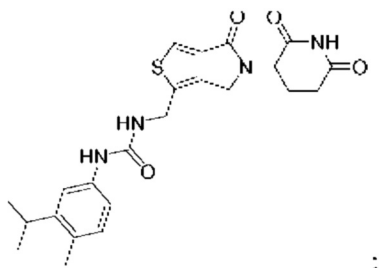
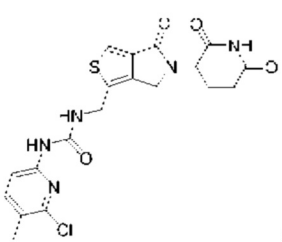
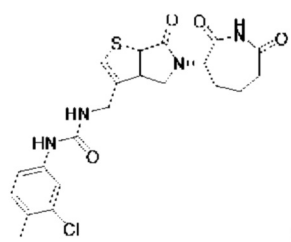
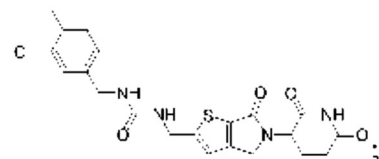
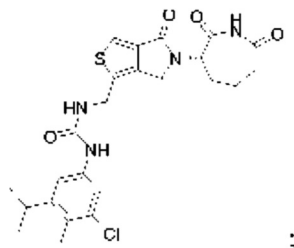
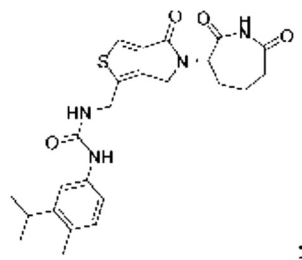
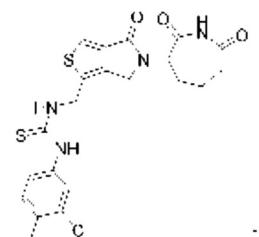
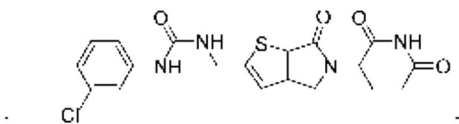
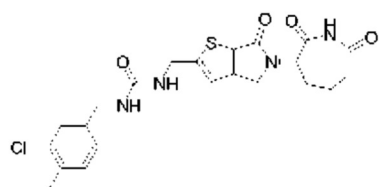
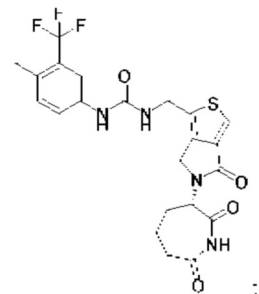
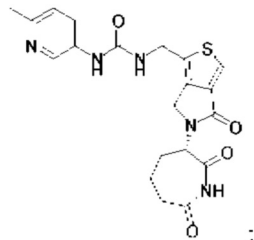
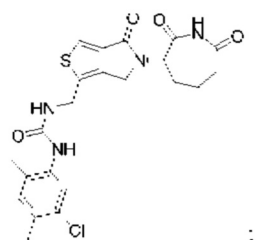
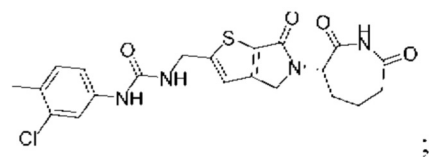
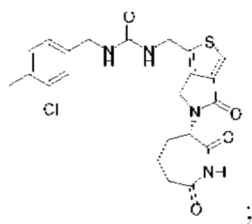
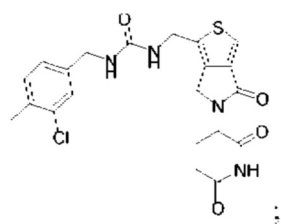
[0059] В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил представляет собой фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₆ алкилом и галогеном. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил представляет собой 5 или 6-членный гетероарил, замещенный галогеном.
 20 В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил представляет собой 5 или 6-членный гетероарил, замещенный незамещенным C₁-C₆ алкилом. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил представляет собой 5 или 6-членный гетероарил, замещенный незамещенным
 25 C₁-C₆ алкилом и галогеном. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил представляет собой фенильную группу, замещенную необязательно замещенным 3-10-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил представляет собой незамещенный 5-7-членную гетероциклильную группу. В некоторых вариантах
 30 реализации незамещенный 5-7-членный гетероциклил представляет собой пирролидинил, морфолино, пиперидинил, пиперазинил или азепанил. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил представляет собой 5 или 6-членный гетероарил, замещенный необязательно замещенным 3-10-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил представляет собой незамещенный 5-7-членный гетероциклил.
 35 В некоторых вариантах реализации незамещенный 5-7-членный гетероциклил представляет собой пирролидинил, морфолино, пиперидинил, пиперазинил или азепанил.

[0060] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из:

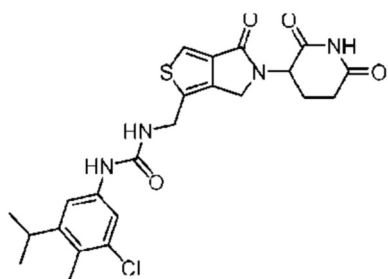
40

45

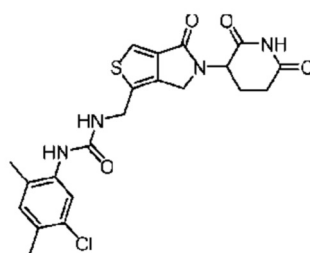




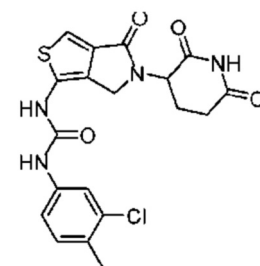
5



;

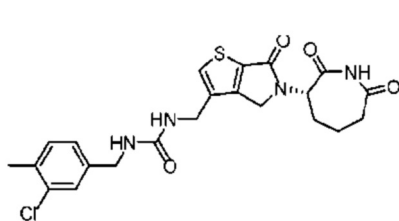


;

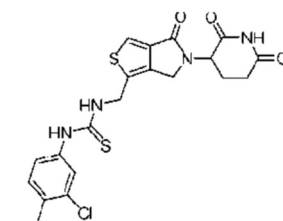


;

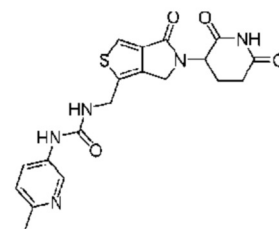
10



;

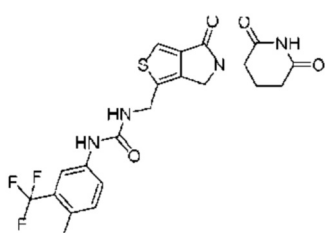


;

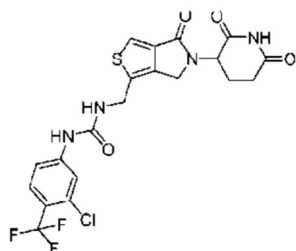


;

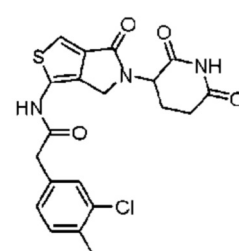
15



;

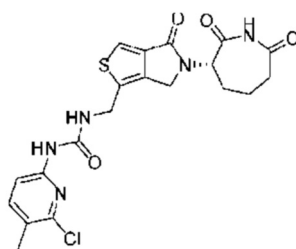


;

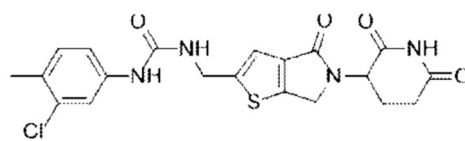


;

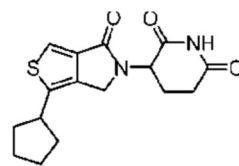
20



;



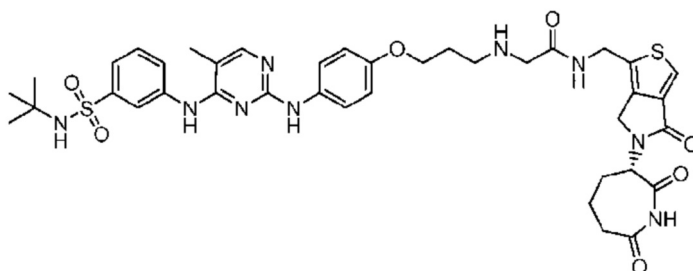
;



;

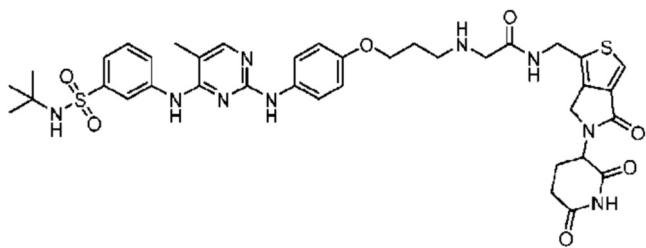
25

30



;

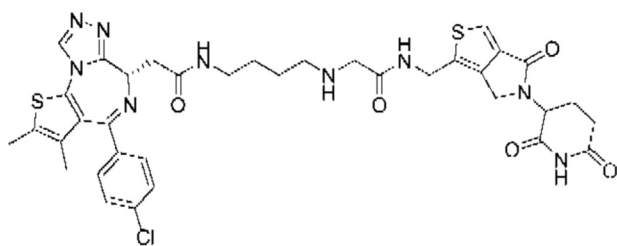
35



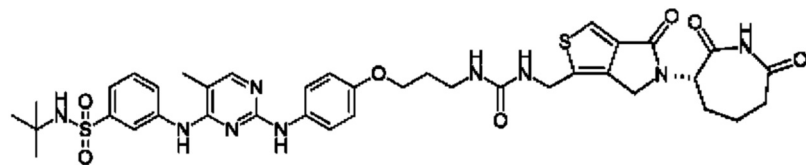
;

40

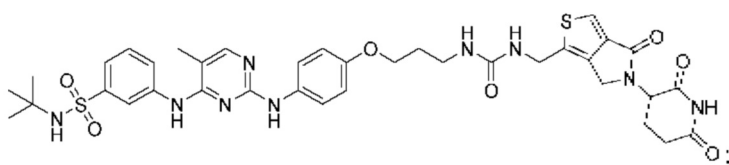
45



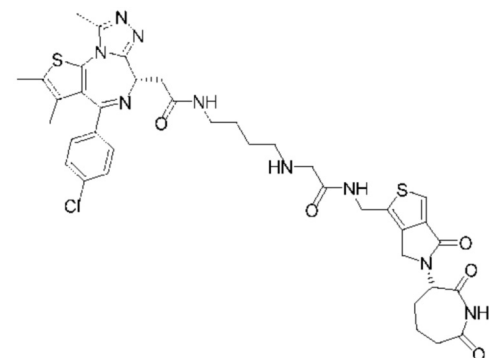
:



и

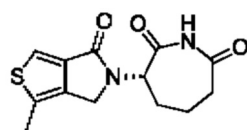
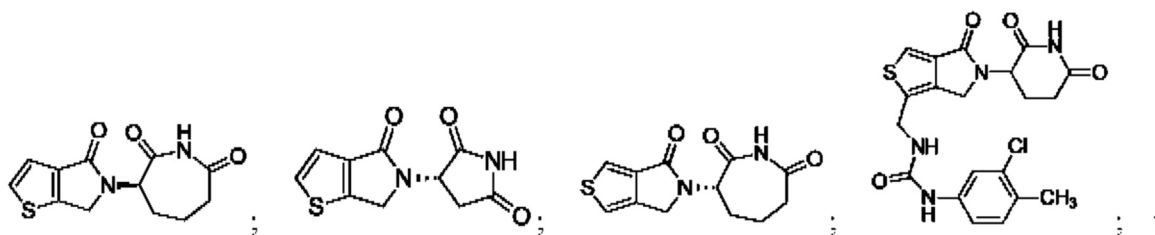
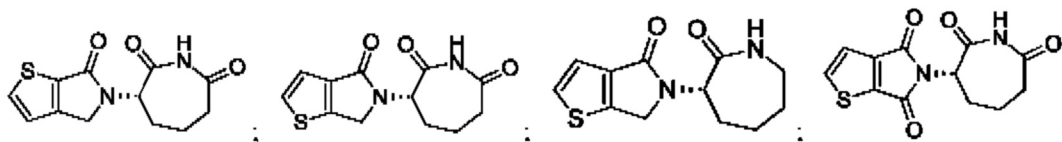


;



или фармацевтически приемлемая соль или сольваты любого из вышеуказанных соединений.

[0061] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из:



или фармацевтически приемлемая соль или сольваты любого из

вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[0062] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc) или его фармацевтически

приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации композиция произведена в форме для перорального, парентерального, местного, офтальмологического, ингаляционного, назального или внутривенного введения.

5 [0063] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из противовоспалительных агентов, противораковых агентов, иммуностимулирующих агентов и иммуносупрессивных агентов. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

10 [0064] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с белком, выбранным из цитокина, *aiolos*, *ikaros*, *helios*, $CK1\alpha$, *GSPT1* и комбинаций любых из вышеуказанных, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения любой формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc) или его фармацевтически приемлемую соль.

15 [0065] В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние выбрано из воспаления, фибромиалгии, ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, увеита, воспалительных заболеваний легких, хронической обструктивной болезни легких, болезни Альцгеймера и рака.

20 [0066] В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак. Примеры, соответствующие раковым заболеваниям, включают, но не ограничиваются гематологическими злокачественными опухолями и солидными опухолями, такими как: рак легкого (например, мелко клеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), рак молочной железы, рак предстательной железы, рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи), рак поджелудочной железы (например, карцинома поджелудочной железы, такая как, например, экзокринная карцинома поджелудочной железы или умеренно дифференцированные метастатические нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (pNET)), рак толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как, например, аденокарцинома прямой кишки и аденома прямой кишки), ректальные раковые заболевания, тератомы, рак яичников, рак эндометрия, раковые заболевания головного мозга (например, рецидивирующие, прогрессирующие или не поддающиеся лечению опухоли ЦНС; глиомы, такие как мультиформная глиобластома и олигодендроглиома; астроцитомы или прогрессирующие метастазы в головном мозге), ретинобластома, лейкозы (например, острый лейкоз с реаранжировкой *MLL*-гена или острый лимфобластный лейкоз), рак кожи (например, меланома или плоскоклеточная карцинома), липосаркомы, лимфомы (например, лимфома из клеток мантийной зоны), множественные миеломы, рак яичка, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак пищевода, карциномы почки, астроглиоз и нейробластома.

45 [0067] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) вводят в комбинации с вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из противовоспалительных агентов, противораковых агентов, иммуностимулирующих агентов и иммуносупрессивных агентов. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет

собой противораковый агент.

[0068] В некоторых вариантах реализации предложен способ ингибирования активности белка, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc) или его фармацевтически приемлемой солью, причем
5 указанный белок представляет собой aiolos, ikaros, helios, CK1 α , GSPT1, цитокин или комбинацию любых из вышеуказанных белков.

[0069] В некоторых вариантах реализации предложен способ снижения риска рака кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), или его фармацевтически
10 приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0070] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения, уменьшения или предотвращения кожного нарушения, заболевания или состояния у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), или его фармацевтически
15 приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0071] В некоторых вариантах реализации указанное кожное нарушение, заболевание или состояние представляет собой солнечный ожог или гипопигментацию кожи.

[0072] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения, уменьшения или предотвращения кожного нарушения, заболевания или состояния у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), или его фармацевтически
20 приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0073] В некоторых вариантах реализации предложен способ повышения пигментации кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащей
30 соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0074] В некоторых вариантах реализации введение включает приведение кожи в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли, или
35 композиции, содержащей соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0075] В некоторых вариантах реализации предложен способ повышения уровня эумеланина у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей
40 соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0076] В некоторых вариантах реализации предложен повышения активности p53, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.
45

[0077] В некоторых вариантах реализации предложен способ понижения активности MDM2, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любой из формул (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0078] Любые признаки одного варианта реализации также распространяются на все варианты реализации, указанные в настоящем описании. Кроме того, любые признаки одного варианта реализации независимо комбинируемы, частично или полностью, с другими вариантами реализации, указанными в настоящем описании, 5 любым способом, например, один, два, или три, или более вариантов реализации могут быть скомбинированы полностью или частично. Кроме того, любые признаки одного варианта реализации могут быть необязательными для других вариантов реализации. Любой вариант реализации способа может включать иной вариант реализации соединения, и любой вариант реализации соединения может быть проработан с 10 возможностью выполнения способа другого варианта реализации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0079] На фиг. 1 изображен график экспрессии ИЛ-1-бета в CD14+ моноцитах, стимулированных ЛИС. CD14+ моноциты высевали на 96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (10 мкМ Соединения 2 или 10 мкМ 15 леналидомида (rev)) в течение 1 ч, а затем индуцировали 100 нг/мл ЛИС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с отрицательным контролем обрабатывали ДМСО. Активность соединения определяли в процентах от ЛПС-индуцированной активности.

[0080] На фиг. 2 изображен график экспрессии ИЛ-6 в CD14+ моноцитах, 20 стимулированных ЛПС. CD14+ моноциты высевали на 96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (10 мкМ Соединения 2 или 10 мкМ леналидомида (rev)) в течение 1 ч, а затем индуцировали 100 нг/мл ЛПС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с отрицательным контролем обрабатывали ДМСО. Активность соединения определяли 25 в процентах от ЛПС-индуцированной активности.

[0081] На фиг. 3 изображен график экспрессии ФНО- α в CD14+ моноцитах, стимулированных ЛПС. CD14+ моноциты высевали на 96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (10 мкМ Соединения 2 или 10 мкМ 30 леналидомида (rev)) в течение 1 ч, а затем индуцировали 100 нг/мл ЛПС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с отрицательным контролем обрабатывали ДМСО. Активность соединения определяли в процентах от ЛПС-индуцированной активности.

[0082] На фиг. 4 и 9D изображены графики секреции ИЛ-2 в анти-CD3 индуцированных МКПК. 1 мкг/мл анти-CD3 (ОКТ-3) антител в ФСБ был нанесен на 96-луночные 35 планшеты в течение ночи при 4°C. Примерно 550000 МКПК было добавлено в каждую лунку с последующим добавлением только ДМСО, Соединения 1-8 в количестве 10 мкМ (Фиг. 4) или Соединения 9 в количестве 0,1 мкМ, или 1 мкМ (Фиг. 9D), или 10 мкМ леналидомида (rev). Индукцию определяли после 24 ч кратно контролю, стимулированному ДМСО.

40 [0083] На фиг. 5 и 9A изображены графики экспрессии ИЛ-1-бета в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), стимулированных ЛПС. МКПК высевали на 96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (Соединением 1-9 по отдельности) в течение 1 ч, а затем индуцированы 100 нг/мл ЛПС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с 45 отрицательным контролем обрабатывали ДМСО. Активность соединения определяли в процентах от ЛПС-индуцированной активности. «Rev» означает леналидомид.

[0084] На фиг. 6 и 9B изображены графики экспрессии ИЛ-6 в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), стимулированных ЛПС. МКПК высевали на

96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (Соединением 1-9 по отдельности) в течение 1 ч, а затем индуцированы 100 нг/мл ЛПС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с отрицательным контролем были обработаны ДМСО. Активность соединения определяли в процентах от ЛПС-индуцированной активности. «Rev» означает леналидомид.

[0085] На фиг. 7 и 9С изображены графики экспрессии ФНО-альфа в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), стимулированных ЛПС. МКПК высевали на 96-луночные планшеты и предварительно обрабатывали соединением (Соединением 1-9 по отдельности) в течение 1 ч, а затем индуцированы 100 нг/мл ЛПС в течение 18-24 ч. Цитокины определяли в соответствии с процедурой MesoScale. Лунки с отрицательным контролем были обработаны ДМСО. Активность Соединения определяли в процентах от ЛПС-индуцированной активности. «Rev» означает леналидомид.

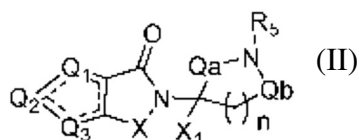
[0086] На фиг. 8А изображены результаты вестерн-блот анализа клеток Юркат, обработанных соединением контроля (только ДМСО) или 10 мкМ соединения (Соединение 1, 2, 4, 5, 7 и 8) или леналидомидом (Rev). Клетки лизировали с помощью буфера RIPA (Pierce), и был проведен вестерн-блот анализ с использованием анти- $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, анти- $\text{CK1}\alpha$ и анти- β -актин антител. На фиг. 8В изображен график экспрессии белка $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ в клетках Юркат после обработки ДМСО, соединением или Rev., и Фиг. 8С изображает график экспрессии белка $\text{CK1}\alpha$ в клетках Юркат после обработки ДМСО, соединением или Rev. Уровни экспрессии белков определяли с использованием методики и приборов LiCor Odyssey.

[0087] На фиг. 10А изображен график антипролиферативной активности в клетках H1048 (МРЛ). Фиг. 10В изображает график антипролиферативной активности в клетках Molm-13 (ОМЛ). На Фиг. 10А и 10В клетки были инкубированы в течение 72 ч с Соединением 9 в указанных концентрациях или с ДМСО. Активность соединения определяли на основе сигнала от оставшихся жизнеспособных клеток.

[0088] На фиг. 11А изображены результаты вестерн-блот анализа клеток Molm-13, обработанных соединением контроля (только ДМСО) или соединением 9 в указанных концентрациях. Клетки лизировали с помощью буфера RIPA (Pierce), и был проведен вестерн-блот анализ с использованием анти-GSPT1 и анти- β -актин антител. На фиг. 11В изображен график уровней экспрессии белка GSPT1 в клетках Molm-13 (ОМЛ). Уровни экспрессии белка определяли с использованием методики и приборов LiCor Odyssey.

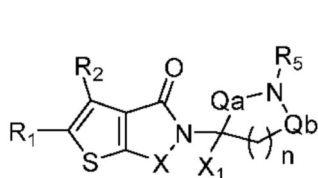
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0089] В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (II):

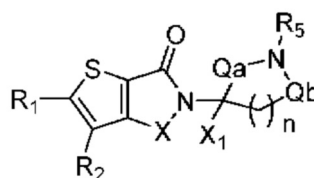


или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

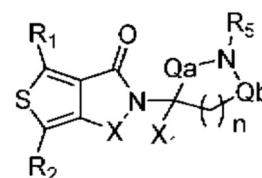
[0090] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) выбраны из соединения формулы (IIa), Формулы (IIb) или Формулы (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

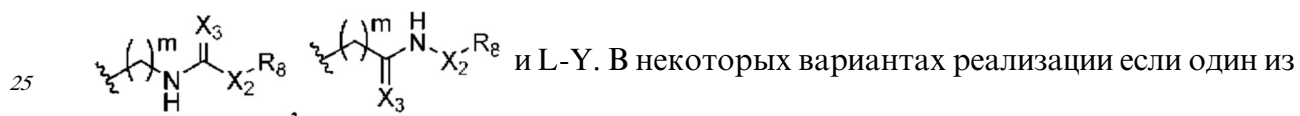
[0091] В некоторых вариантах реализации Q_1 , Q_2 , и Q_3 каждый независимо выбраны из CR_1 , CR_2 и -S-, при условии что один из Q_1 , Q_2 , и Q_3 могут быть -S-. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из Q_1 , Q_2 , и Q_3 представляет собой CR_1 или CR_2 .

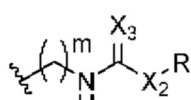
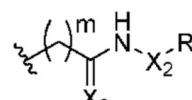
[0092] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации Q_2 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_2 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_2 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_3 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 и Q_3 представляет собой -S-.

[0093] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-, Q_2 представляет собой CR_1 и Q_3 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-, Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой -S- и Q_3 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой -S- и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой CR_1 и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 и Q_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 и Q_3 представляет собой CR_2 . В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_2 и Q_3 представляет собой CR_2 .

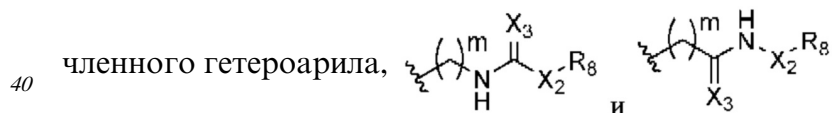
[0094] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 каждый независимо выбраны из H, дейтерия, гидроксильной, галогенной (например, фтора, хлора, брома и йода), циано, нитро, необязательно замещенной амино, необязательно замещенной C-амидо, необязательно замещенной N-амидо, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенной сложного эфира, необязательно замещенной C₁-C₆ алкокси,

необязательно замещенного C₁-C₆ алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексила (с разветвленной и неразветвленной цепью)),
 5 необязательно замещенного C₂-C₆ алкенила (например, винила, аллила, изопрпенила, н-бутенила, изобутенила, пентенила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексенила (с разветвленной и неразветвленной цепью)), необязательно замещенного C₂-C₆ алкинила (например, этинила, пропинила, бутинила, пентинила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексинила (с разветвленной и неразветвленной цепью)),
 10 необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила, циклогексила, циклогептила и циклооктила), необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила (например, фенила и нафтила), необязательно замещенного 3- 10-членного гетероциклила (например, моноциклической и бициклической (включая конденсированные, мостиковые и спирановые) 3-10-членной гетероциклильной группой
 15 с одним атомом азота, двумя атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом кислорода, одним атомом серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами азота, и одним атомом серы и одним или двумя атомами азота), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила (например, моноциклической и бициклической 3-10 членной гетероарильной группой с одним атомом азота, двумя
 20 атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом кислорода, одним атомом серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами азота, и одним атомом серы и одним или двумя атомами азота),



R₁ или R₂ представляет собой  или , то другой R₁ или R₂ не
 30 является L-Y.

[0095] В некоторых вариантах реализации R₁ и R₂ каждый независимо выбраны из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, незамещенного амина, незамещенного C-амидо, незамещенного N-амидо, незамещенного сложного эфира, незамещенного
 35 C₁-C₆ алкокси, незамещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного C₂-C₆ алкенила, незамещенного C₂-C₆ алкинила, незамещенного C₃-C₈ циклоалкила, незамещенного C₆-C₁₀ арила, незамещенного 3-10-членного гетероциклила, незамещенного 5-10-



[0096] В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой водород, а R₂ представляет собой L-Y. В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой L-Y, а R₂ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации каждый R₁ и R₂
 45 представляют собой L-Y. В некоторых вариантах реализации ни один из R₁ или R₂ не является L-Y.

вариантах реализации данного параграфа а равен 5. В некоторых вариантах реализации данного параграфа m равен 1. В некоторых вариантах реализации данного параграфа m равен 2. В некоторых вариантах реализации данного параграфа m равен 3. В некоторых вариантах реализации данного параграфа m равен 4. В некоторых вариантах реализации данного параграфа m равен 5. В некоторых вариантах реализации данного параграфа p и q независимо представляют собой 1 или 2. В некоторых вариантах реализации данного параграфа r равен 1. В некоторых вариантах реализации данного параграфа r равен 2. В некоторых вариантах реализации данного параграфа r равен 3.

[0099] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации ни один из R_1 и R_2 не является H. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 каждый представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации ни один из R_1 и R_2 не является дейтерием. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 каждый представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации ни один из R_1 и R_2 не является галогеном.

[0100] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный амино. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой нитро.

В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкокси.

[0101] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный амидо. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный сложный эфир.

[0102] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0103] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный амидо. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный сложный эфир.

[0104] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой гидроксил.

реализации R_1 представляет собой водород, и R_2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, и R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой водород, и R_2 представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой водород, и R_2 представляет собой незамещенный метил. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой необязательно замещенный метил, и R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой незамещенный метил, и R_2 представляет собой водород.

[0112] В некоторых вариантах реализации X_1 выбран из H, дейтерия, галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила.

[0113] В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой галоген, например, хлор или фтор.

[0114] В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0115] В некоторых вариантах реализации X_1 не является водородом. В некоторых вариантах реализации X_1 не является дейтерием. В некоторых вариантах реализации X_1 не является необязательно замещенным C_1 - C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации X_1 не является незамещенным C_1 - C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации X_1 не является необязательно замещенным метилом. В некоторых вариантах реализации X_1 не является незамещенным метилом.

[0116] В некоторых вариантах реализации R_5 выбран из H, дейтерия, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила и необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила.

[0117] В некоторых вариантах реализации R_5 выбран из H, дейтерия, незамещенного C_1 - C_6 алкила, незамещенного C_2 - C_6 алкенила, незамещенного C_2 - C_6 алкинила и незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила.

[0118] В некоторых вариантах реализации X выбран из $C(R_5)_2$, $CH(R_5)$, CH_2 , $C=O$ и $C=S$.

[0119] В некоторых вариантах реализации X_2 выбран из $(CH_2)_a$, $(CD_2)_a$, $(CF_2)_a$, $C=O$, NH , N -(необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил) и $[(CH_2)_p-O-(CH_2)_q]_t$. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой NH или N -(необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил). В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой NH . В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой $(CH_2)_a$. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой $(CD_2)_a$. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой $C=O$. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой

NH. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой N-(необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил). В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой $[(CH_2)_p-O-(CH_2)_q]_t$.

[0120] В некоторых вариантах реализации X_3 выбран из O, NH и S. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой S.

[0121] В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m равен 1, и X_2 представляет собой NH.

[0122] В некоторых вариантах реализации каждый Q_a и Q_b независимо выбраны из $C(R_5)_2$, $CH(R_5)$, CH_2 , $C=O$ и $C=S$.

[0123] В некоторых вариантах реализации n равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то Q_3 представляет собой -S-, или если n равен 2, то R_1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенную мочевины или L-Y. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то Q_3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации если n равен 2, то R_1 представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенную мочевины или L-Y.

[0124] В некоторых вариантах реализации Q_a и Q_b каждый независимо выбраны из CH_2 и $C=O$. В некоторых вариантах реализации Q_a и Q_b каждый представляют собой CH_2 . В некоторых вариантах реализации Q_a и Q_b каждый представляют собой $C=O$. В некоторых вариантах реализации Q_a представляет собой CH_2 , и Q_b представляет собой $C=O$. В некоторых вариантах реализации Q_b представляет собой CH_2 , и Q_a представляет собой $C=O$.

[0125] В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

[0126] В некоторых вариантах реализации L представляет собой линкерную группу. В некоторых вариантах реализации L представляет собой алкильный линкер. В некоторых вариантах реализации L представляет собой линкер на основе полиэтилен гликоля (ПЭГ). L присоединен к Y таким образом, что Y обеспечивает средство к его мишени(-ям), как указано в настоящем описании.

[0127] В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-Z_1-(R_6-O-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-NH-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-S-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(C=O)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(CO_2)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(NHCO)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(CONH)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(SO)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(SO_2)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(NHSO_2)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-(SO_2NH)-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-NH(C=O)-NH-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-NH(C=NH)NH-R_6)_t-Z_2-$; $-Z_1-(R_6-NH(OS)NH-R_6)_t-Z_2-$; или

$Z_1-(R_6-R_7-R_6)_t-Z_2$.

[0128] В некоторых вариантах реализации каждый t независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В некоторых вариантах реализации t равен 0. В некоторых вариантах реализации t равен 1. В некоторых вариантах реализации t равен 2. В некоторых вариантах реализации t равен 3. В некоторых вариантах реализации t равен 4. В некоторых вариантах реализации t равен 5. В некоторых вариантах реализации t равен 6. В некоторых вариантах реализации t равен 7. В некоторых вариантах реализации t равен 8.

[0129] В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 0. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 1. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 2. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 3. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 4. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 5. В некоторых вариантах реализации r и q независимо представляют собой 6.

[0130] В некоторых вариантах реализации r равен 0. В некоторых вариантах реализации r равен 1. В некоторых вариантах реализации r равен 2. В некоторых вариантах реализации r равен 3. В некоторых вариантах реализации r равен 4. В некоторых вариантах реализации r равен 5. В некоторых вариантах реализации r равен 6. В некоторых вариантах реализации q равен 0. В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2. В некоторых вариантах реализации q равен 3. В некоторых вариантах реализации q равен 4. В некоторых вариантах реализации q равен 5. В некоторых вариантах реализации q равен 6. В некоторых вариантах реализации r и q каждый 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

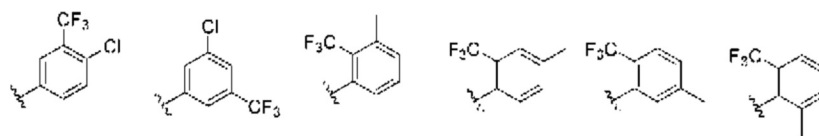
[0131] В некоторых вариантах реализации Z_1 и Z_2 каждый представляют собой независимо $-CH_2-$; $-O-$; $-S-$; $S=O$; $-SO_2-$; $C=O$; $-CO_2-$; $-NH-$; $-NH(CO)-$ $(CO)NH-$; $NH-SO_2$; SO_2-NH ; $-R_6CH_2-$; $-R_6O-$; $-R_6S$; $R_6-S=O$; $-R_6SO_2-$; $R_6-C=O$; $-R_6CO_2-$; $-R_6NH-$; $-R_6NH(CO)-$; $-R_6(CO)NH-$; $-R_6NH-SO_2-$; $-R_6SO_2-NH-$; $-CH_2R_6-$; $-OR_6-$; $-SR_6-$; $S=O-R_6$; $-SO_2R_6-$; $C=O-R_6$; $-CO_2R_6-$; NHR_6 ; $-NH(CO)R_6-$; $-(CO)NHR_6-$; $-NH-SO_2R_6-$ или $-SO_2-NHR_6-$.

[0132] В некоторых вариантах реализации каждый R_6 отсутствует или независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_6-C_{10} арил, 3-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил.

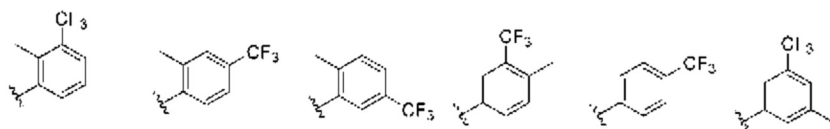
[0133] В некоторых вариантах реализации R_7 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0134] В некоторых вариантах реализации R_8 выбран из необязательно замещенного C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой незамещенную нафтильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой фенильную группу, замещенную галогеном. В

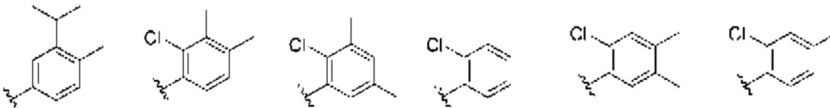
5



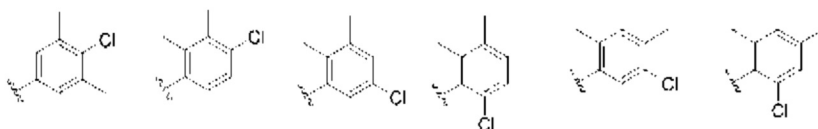
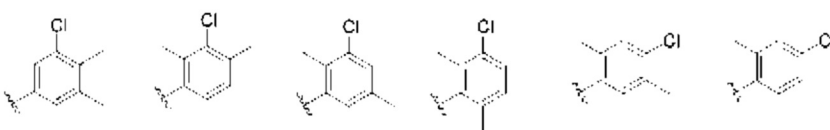
10



15

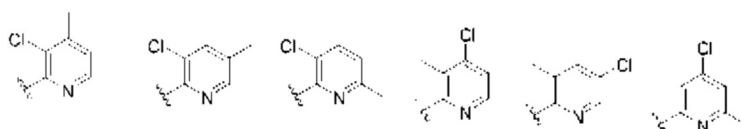


20

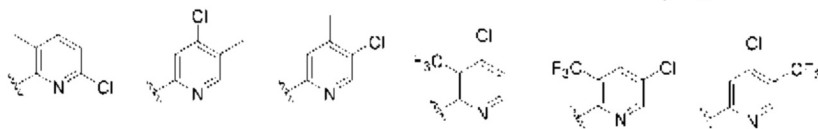


[0137] В некоторых вариантах реализации R₈ выбран из:

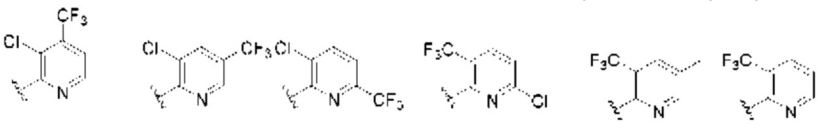
25



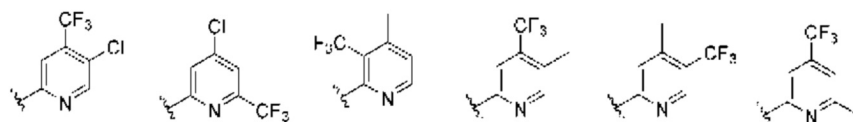
30



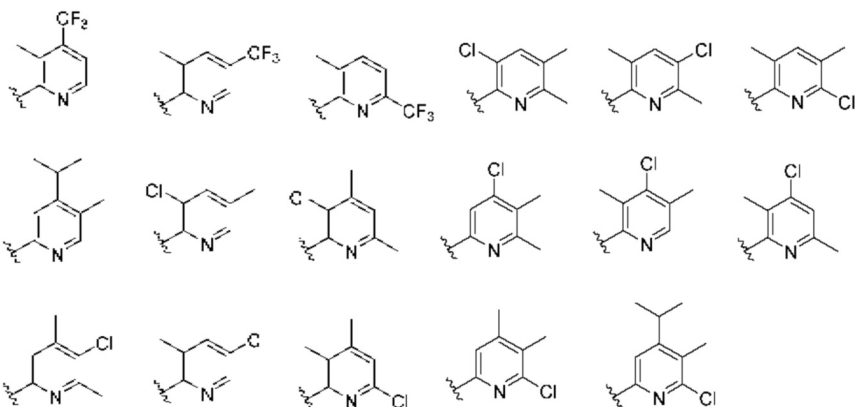
35



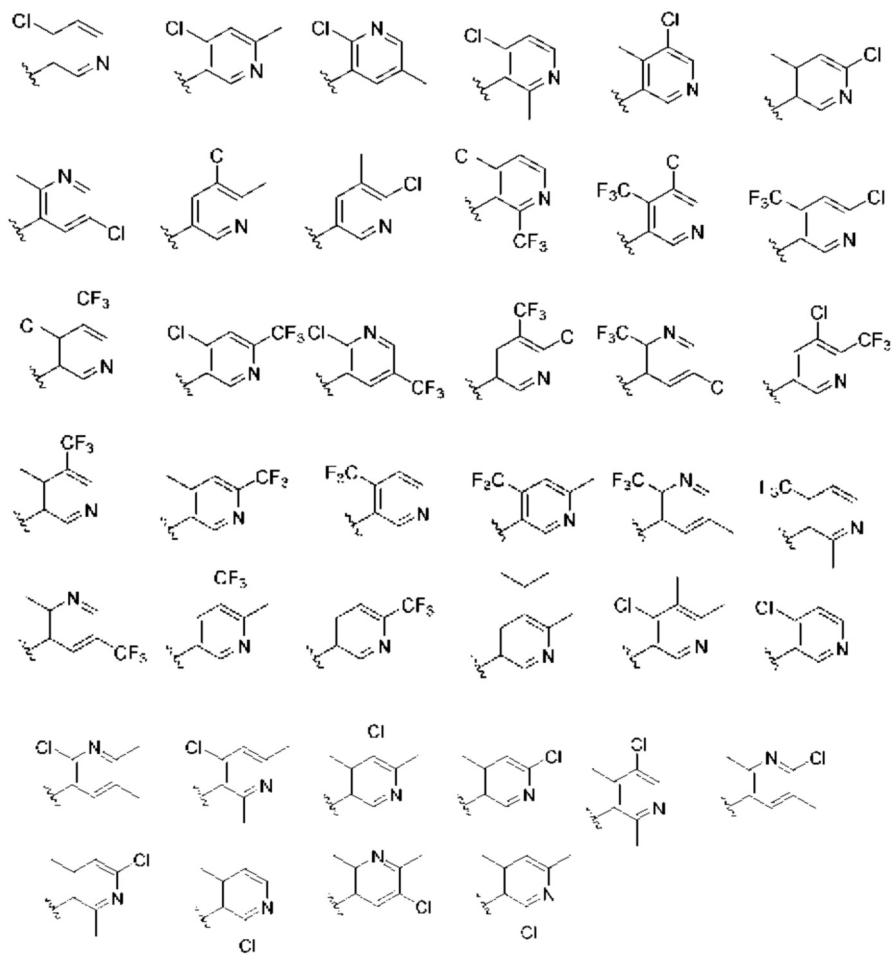
40

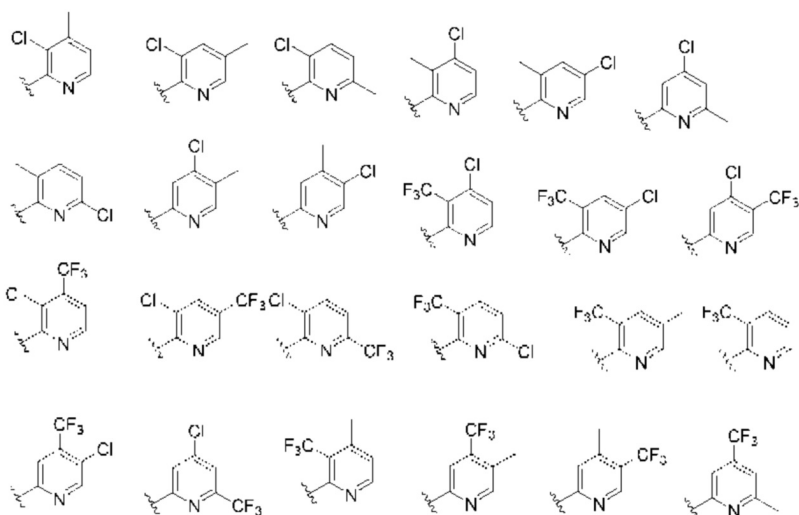


45

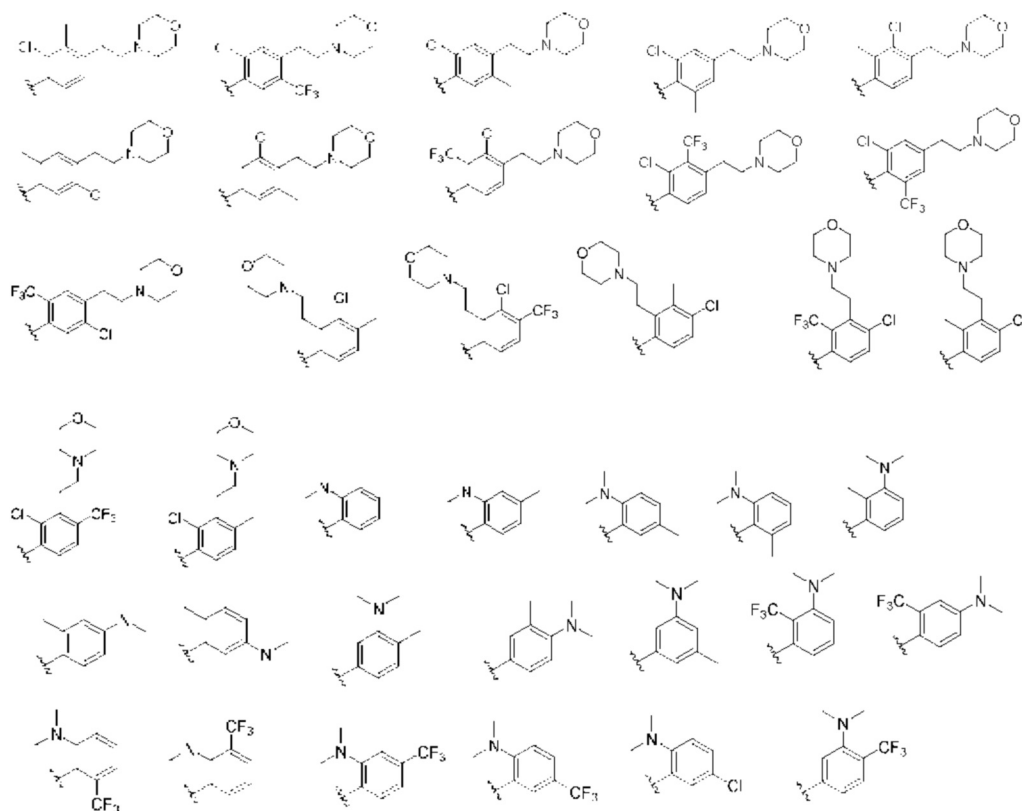


[0138] В некоторых вариантах реализации R₈ выбран из:





[0139] В некоторых вариантах реализации R_8 выбран из:



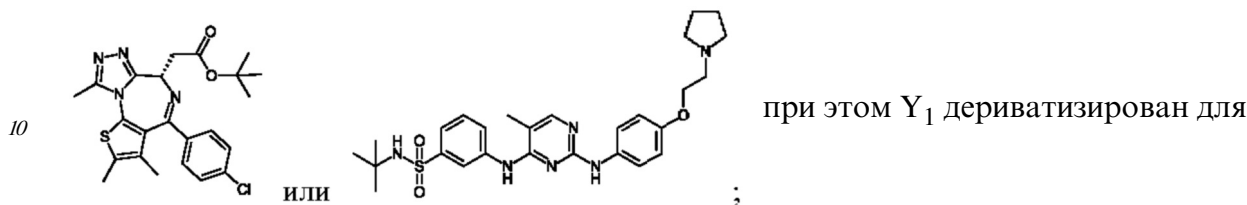
[0140] В некоторых вариантах реализации R_8 представляет собой R_{8A} , и R_{8A} выбран из необязательно замещенного C_3 - C_{10} циклоалкила (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила (C_1 - C_6 алкил) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (C_1 - C_6 алкил).

[0141] В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила (C_1 - C_6 алкил), незамещенного C_6 - C_{10} арила (C_1 - C_6 алкил), незамещенного 5-10-членного гетероарила (C_1 - C_6 алкил) и незамещенного 3-10-членного гетероциклила (C_1 - C_6 алкил).

[0142] В некоторых вариантах реализации R_{8A} выбран из замещенного C_3 - C_{10}

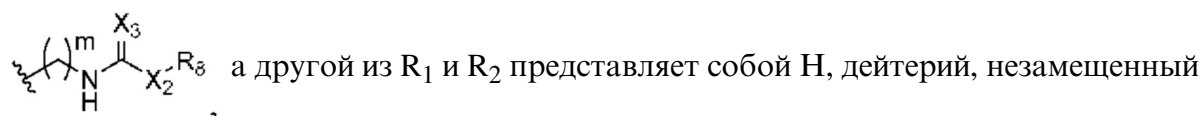
циклоалкила(C₁-C₆ алкил), замещенного C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), замещенного 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆ алкил) и замещенного 3-10-членного гетероциклила(C₁-C₆ алкил).

[0143] В некоторых вариантах реализации R₈ представляет собой R_{8B}, и R_{8B} представляет собой Y₁. В некоторых вариантах реализации Y₁ представляет собой



возможности присоединил к X₂.

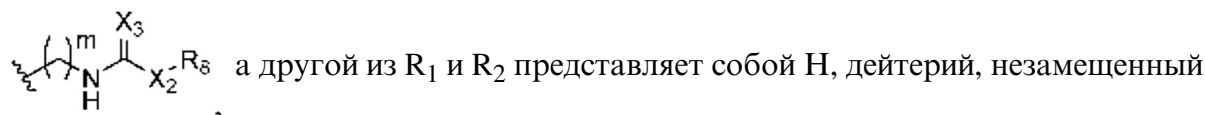
[0144] В некоторых вариантах реализации один из R₁ и R₂ представляет собой



C₁-C₆ алкокси или незамещенный C₁-C₆ алкил, где m равен 1, X₃ представляет собой

20 O, X₂ представляет собой NH, и R₈ представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещены 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного C₁-C₆ алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и циклопентила) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

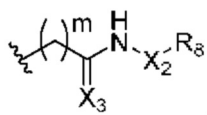
[0145] В некоторых вариантах реализации один из R₁ и R₂ представляет собой



35 C₁-C₆ алкокси или незамещенный C₁-C₆ алкил, где m равен 1, X₃ представляет собой

40 O, X₂ представляет собой NH, и R₈ представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, незамещенного C₁-C₆ алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), незамещенного C₁-C₆ алкила (например, метила, этила и изопропила), незамещенного C₃-C₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и циклопентила) и незамещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

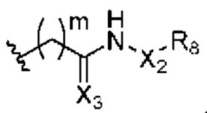
[0146] В некоторых вариантах реализации один из R₁ и R₂ представляет собой



а другой из R_1 и R_2 представляет собой H, дейтерий, незамещенный

C_1 - C_6 алкокси или незамещенный C_1 - C_6 алкил, где m равен 1, X_3 представляет собой O, X_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R_8 представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила) и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

[0147] В некоторых вариантах реализации один из R_1 и R_2 представляет собой



а другой из R_1 и R_2 представляет собой H, дейтерий, незамещенный

C_1 - C_6 алкокси или незамещенный C_1 - C_6 алкил, где m равен 1, X_3 представляет собой O, X_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R_8 представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора, и брома), циано, нитро, незамещенного C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), незамещенного C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила и изопропила), незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила) и незамещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

[0148] В некоторых вариантах реализации один из R_1 и R_2 представляет собой необязательно замещенный мочевина, а другой из R_1 и R_2 представляет собой H, дейтерий, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или незамещенный C_1 - C_6 алкил, где m равен 1, X_3 представляет собой O, X_2 представляет собой NH, и R_8 представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила), и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

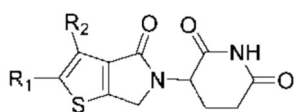
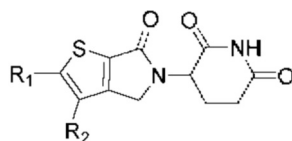
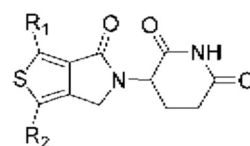
[0149] В некоторых вариантах реализации один из R_1 и R_2 представляет собой необязательно замещенную мочевино, а другой из R_1 и R_2 представляет собой H, дейтерий, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или незамещенный C_1 - C_6 алкил, где m равен 1,

X₃ представляет собой О, Х₂ представляет собой NH, и R₈ представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного С₁-С₆ алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного С₁-С₆ алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила), и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

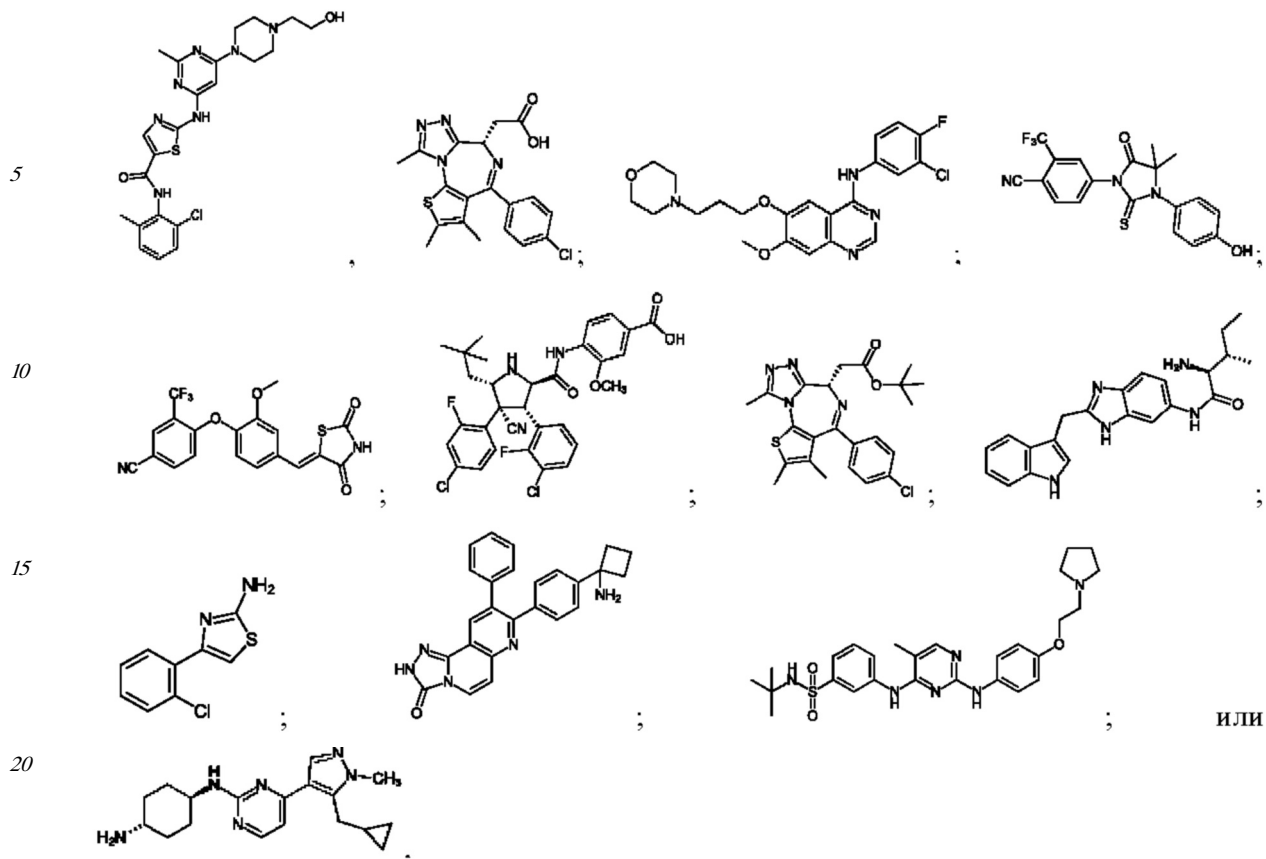
[0150] В некоторых вариантах реализации один из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенную мочевины, а другой из R₁ и R₂ представляет собой Н, дейтерий, незамещенный С₁-С₆ алкокси или незамещенный С₁-С₆ алкил, где m равен 1, Х₃ представляет собой О, Х₂ представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂-, и R₈ представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного С₁-С₆ алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного С₁-С₆ алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила), и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

[0151] В некоторых вариантах реализации один из R₁ и R₂ представляет собой необязательно замещенную мочевины, а другой из R₁ и R₂ представляет собой Н, дейтерий, незамещенный С₁-С₆ алкокси или незамещенный С₁-С₆ алкил, где m равен 1, Х₃ представляет собой О, Х₂ представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂-, и R₈ представляет собой замещенный фенил или замещенный 5 или 6-членный гетероарил, причем указанный фенил и 5 или 6-членный гетероарил замещен 1-3 заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, нитро, необязательно замещенного С₁-С₆ алкокси (например, метокси, этокси и изопропокси), необязательно замещенного С₁-С₆ алкила (например, метила, этила и изопропила), необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила и цикlopентила), и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила (например, пирролидинила, морфолино, пиперидинила, пиперазинила и азепанила).

[0152] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) выбраны из соединения формулы (II_d), формулы (II_e) или формулы (II_f), причем определения R₁ и R₂ представлены в настоящем описании:

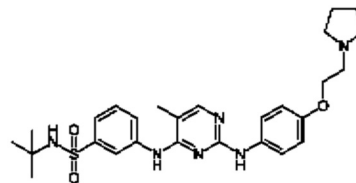
(II_d)(II_e)(II_f)

[0153] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой

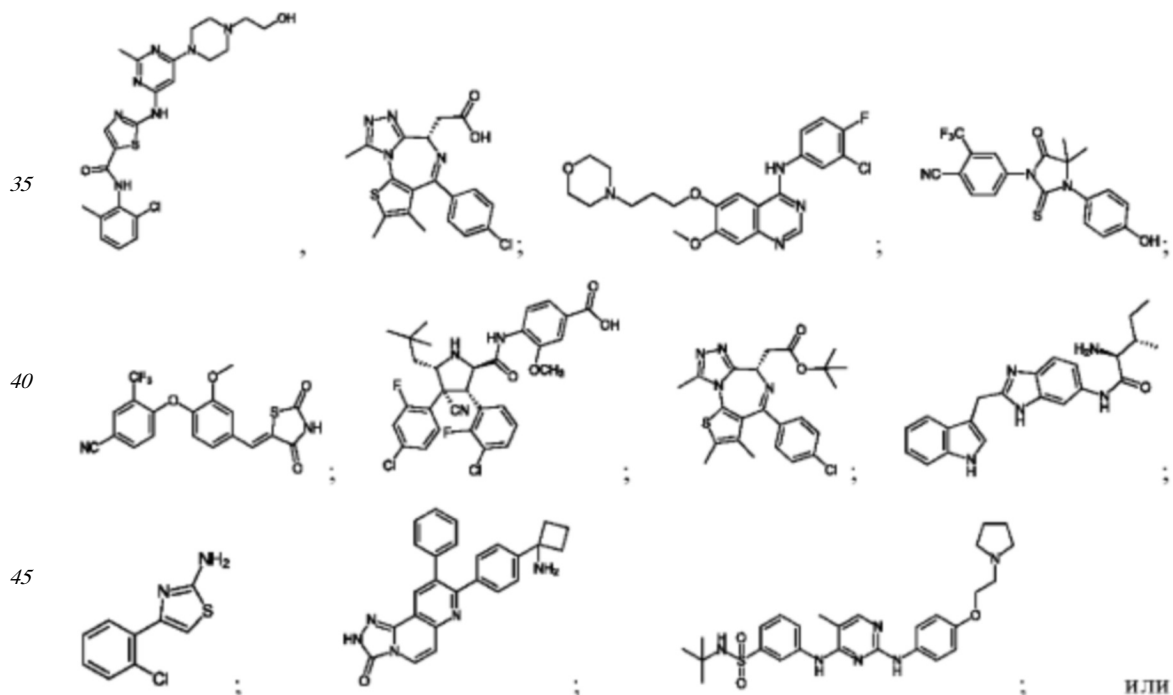


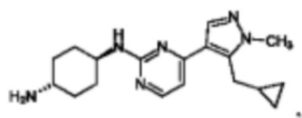
при этом Y дериватизирован с возможностью присоединения к L. В некоторых

вариантах реализации Y представляет собой

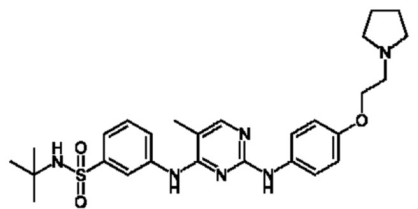


[0154] В некоторых вариантах реализации Y₁ представляет собой





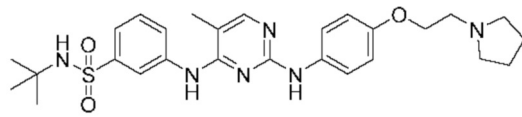
где Y_1 дериватизирован с возможностью присоединения к X_2 . В некоторых вариантах реализации Y_1 представляет собой



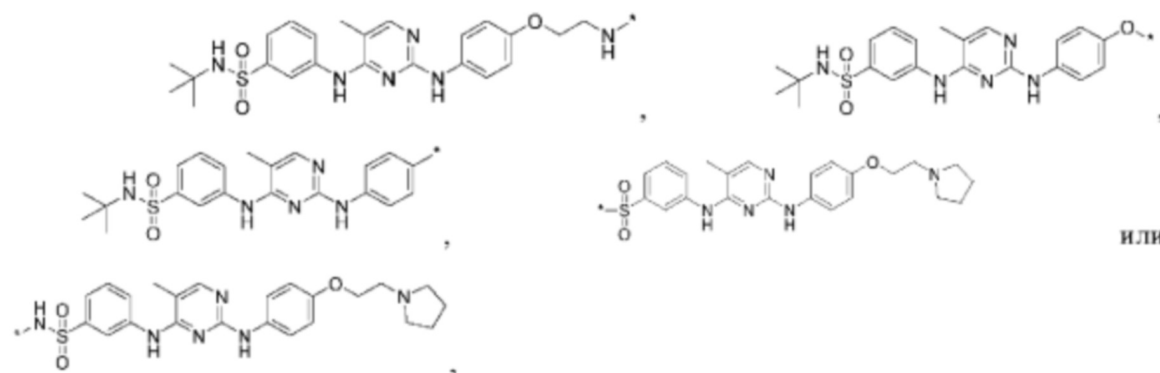
и дериватизирован с возможностью присоединения к X_2 .

[0155] В контексте настоящего описания фразы « Y дериватизирован с возможностью присоединения к L » и « Y_1 дериватизирован с возможностью присоединения к X_2 » использованы так, чтобы это было понятно специалисту в данной области техники.

Например, если Y или Y_1 представляет собой

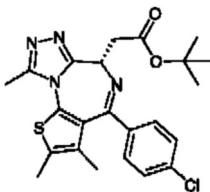


Y или Y_1 дериватизирован с возможностью присоединения к L или X_2 соответственно, то Y или Y_1 могут быть:



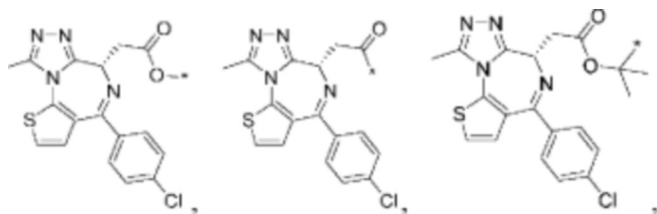
где * представляет собой место присоединения к группе L . Подобным образом, если

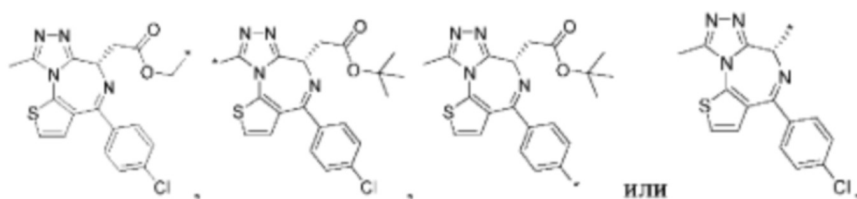
Y или Y_1 представляет собой



и Y или Y_1 дериватизирован с

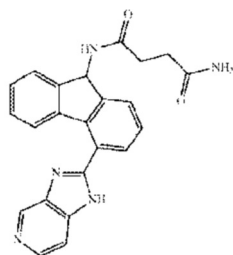
возможностью присоединения к L , то Y или Y_1 могут представлять собой, например:





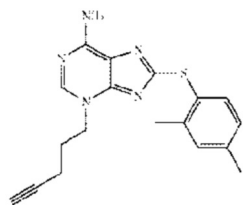
[0156] В некоторых вариантах реализации Y и Y_1 выбраны из: соединение, нацеленное на определенный белок, белки и/или белковый комплекс, такой как HSP90 ингибитор, ингибитор киназы, ингибитор фосфатазы, агонист эстрогеновых рецепторов, агонист андрогенных рецепторов, антагонист андрогенных рецепторов, ингибитор HDM2/MDM2, ингибитор HDAC, ингибитор лизин-метилтрансферазы или ингибитор одного или более факторов связывания ядра. В некоторых вариантах реализации Y и Y_1 выбраны из соединений, нацеленных на: одну или более лигазу, ВЕТ бромодомен, FKBP, ацил-протеин тиюэстеразу 1, ацил-протеин тиюэстеразу 2, рецептор тиреоидного гормона, рецептор RAF, арил-гидрокарбоновый рецептор. В некоторых вариантах реализации Y и Y_1 выбраны из иммуносупрессивного соединения, ингибитора ангиогенеза, ингибитора ВИЧ-протеазы, ингибитора ВИЧ-интегразы и ингибитора ВГС-протеазы. В некоторых вариантах реализации Y и Y_1 дериватизированы с присоединением L.

[0157] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Vallee, et al., J. Med. Chem. 54: 7206 (2011), включая, но не ограничиваясь им, (N-[4-(3H-имидазо[4,5-C]пиридин-2-ил)-9H-Флуорен-9-ил]-сукцинамид):



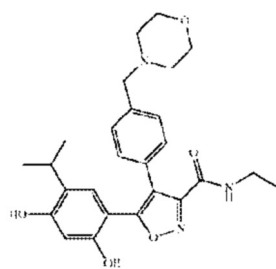
дериватизирован таким образом, что линкерная группа L присоединена, например, через концевую амидную группу.

[0158] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой (8-[(2,4-диметилфенил)сульфанил]-3]пент-4-ин-1-ил-3H-пурин-6-амин):



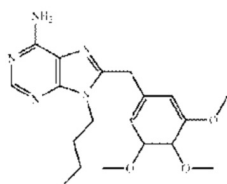
где линкерная группа L присоединена, например, через концевую ацетиленовую группу

[0159] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Brough, et al., J. Med. Chem. vol: 51, page 196 (2008), включая (5-[2,4-дигидрокси-5-(1-метилэтил)фенил]-n-этил-4-[4-(морфолин-4-ил-метил)фенил]изоксазол-3-карбоксамид), имеющее структуру:



5
10 дериватизирован таким образом, что линкерная группа L присоединена, например, через концевую амидную группу.

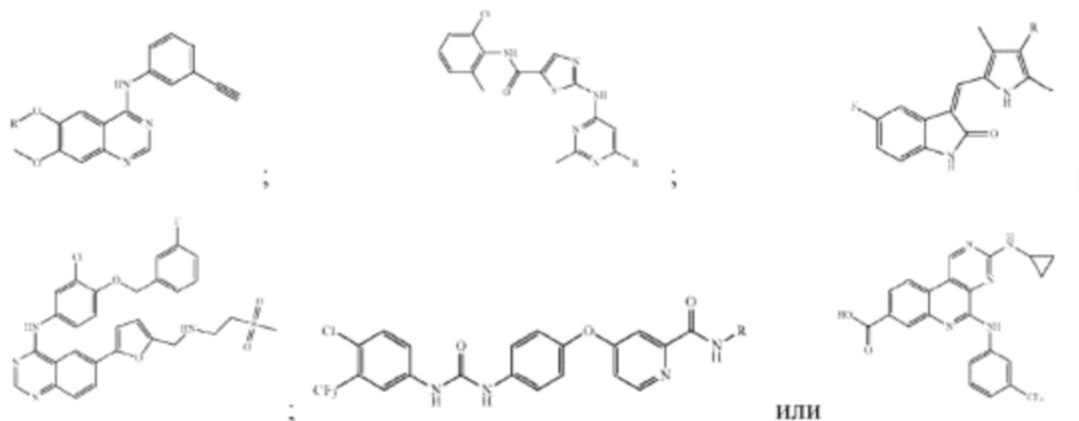
[0160] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Wright, et al., Chem Biol., 11(6):775-85 (2004), включая:



15 где линкерная группа L присоединена, например, через бутильную группу.

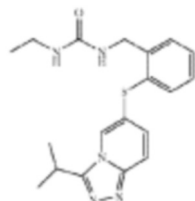
[0161] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой гелданамицин ((4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-гидрокси-8,14,19-триметокси-4,10,12,-16-тетраметил- 3,20,22-триоксо-2-азабицикло[16.3.1], или его дериват (например, 17-алкиламино-17- дезметоксигелданамицин («17-AAG») или 17-(2-диметиламиноэтил)амино-17- дезметоксигелданамицин («17-DMAG»)) (дериватизирован таким образом, что линкерная группа L присоединена, например, через амидную группу).

25 [0162] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой



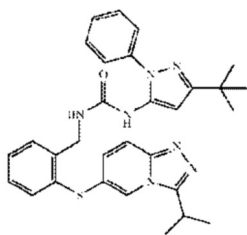
каждый из которых дериватизирован через R (представляющей собой линкерную группу L) или через другое место присоединения.

40 [0163] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Millan, et al., J. Med. Chem., vol: 54, pag: 7797 (2011), включая:



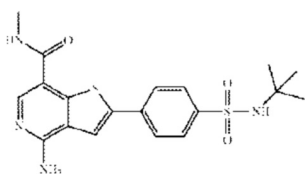
(1-этил-3-(2-{[3-(1-метилэтил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]сульфанил}бензил) мочевины, дериватизированна таким образом, что линкерная группа L присоединена,

например, через изопропильную группу;

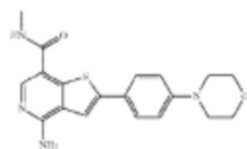


1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-{[3-(1-метилэтил)[1,2,4]-триазоло[4,3-
а]пиридин-6-ил]сульфанил}бензил)мочевина, дериватизирована таким образом, что
линкерная группа L присоединена, например, через трет-бутильную группу.

[0164] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение,
описанное в Schenkel, et al., J. Med. Chem., 54 (24), pp 8440-8450 (2011), включая:

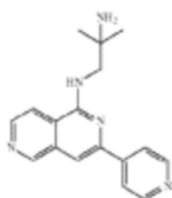


4-амино-2-[4-(трет-бутилсульфамойл)фенил]-N-метилтиено[3,2-с]пиридин-7-
карбоксамид и



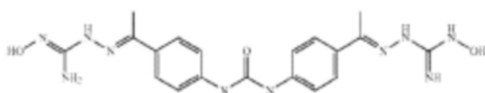
4-амино-N-метил-2-[4-(морфолин-4-ил)фенил]тиено[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид,
дериватизированный таким образом, что линкерная группа L присоединена, например,
через концевую амидную группу.

[0165] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение,
описанное в Van Eis, et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 21(24):73 67-72 (2011), включая:



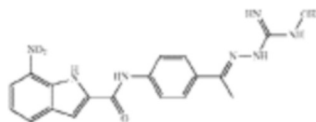
2-метил-N-1-[3-(пиридин-4-ил)-2,6-нафтиридин-1-ил]пропан-1,2-диамин,
дериватизированный таким образом, что линкерная группа L присоединена, например,
через концевую амино группу.

[0166] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение,
описанное Lountos, et al., J. Struct. Biol., vol. 176, page 292 (2011), включая:

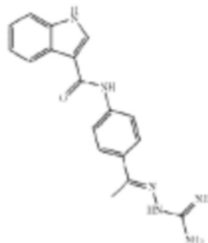


дериватизированный таким образом, что линкерная группа L присоединена,
например, через одну из концевых гидроксильных групп.

[0167] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой

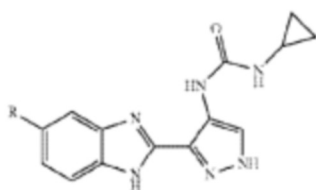


5 N-{4-[(1E)-N-(N-гидроксикарбомимидоил)этангидразоноил]фенил}-7-нитро-1H-индол-2-карбоксамид или

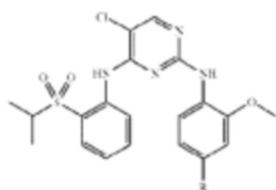


10 N-{4-[(1E)-N-карбамидоилэтангидразоноил]фенил}-1H-индол-3-карбоксамид
 15 дериватизированный таким образом, что линкерная группа L присоединена, например, через гидроксильную группу или гидразон.

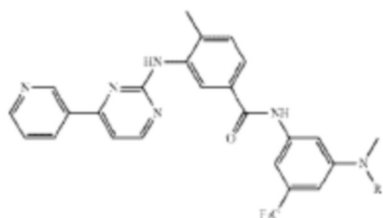
[0168] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой афатиниб
 (дериватизированный, где линкерная группа L присоединена, например, через
 алифатическую аминогруппу); фостаматиниб (дериватизированный, где линкерная
 20 группа L присоединена, например, через метокси группу); гефитиниб
 (дериватизированный, где линкерная группа L присоединена, например, через метокси
 или простую эфирную группу); левнатиниб (дериватизированный, где линкерная группа
 L присоединена, например, через циклопропильную группу); вандетаниб
 (дериватизированный, где линкерная группа L присоединена, например, через метокси
 25 или гидроксильную группу); вемурафениб (дериватизированный, где линкерная группа
 L присоединена, например, через сульфонил-пропильную группу); Гливек
 (дериватизированный, причем R представляет собой линкерную группу L,
 присоединенную, например, через амидогруппу или анилин-амино группу); пазопаниб
 (дериватизированный, причем R представляет собой линкерную группу L,
 30 присоединенную, например, к фенильному фрагменту или через анилин-амино группу);
 АТ-9283



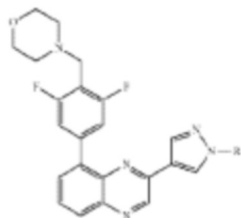
35 (дериватизированный, причем R представляет собой линкерную группу L,
 присоединенную, например, к фенильному фрагменту); ТАЕ684



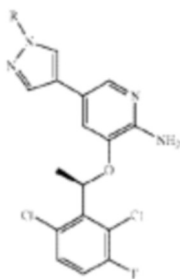
40 (дериватизированный, причем R представляет собой линкерную группу L,
 присоединенную, например, к фенильному фрагменту);



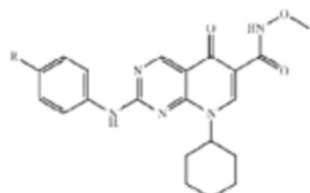
(derivatized, where R represents a linker group L, connected, for example, to a phenyl fragment or through an aniline-amino group);



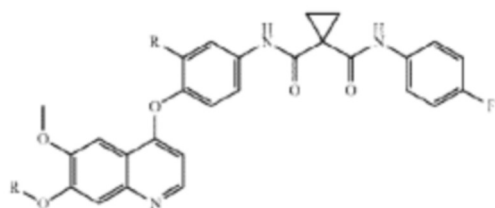
15 (derivatized, where R represents a linker group L, connected, for example, to a phenyl fragment or a pyrazole group);



25 (derivatized, where R represents a linker group L, connected, for example, to a phenyl fragment or a pyrazole group);

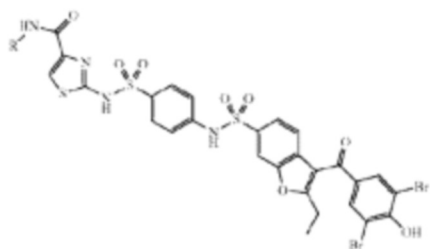


(derivatized, where R represents a linker group L, connected, for example, to a phenyl fragment);

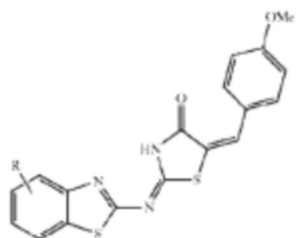


40 (derivatized, where R represents a linker group L, connected, for example, to a phenyl fragment, or a hydroxyl group, or a simple ether group on a quinoline fragment);

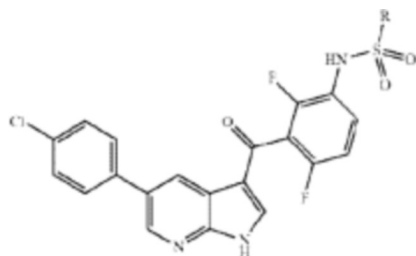
45



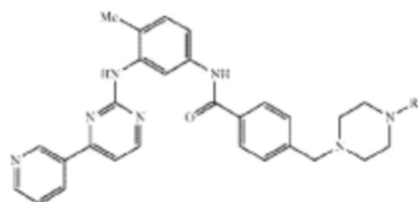
(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, adjacent to R);



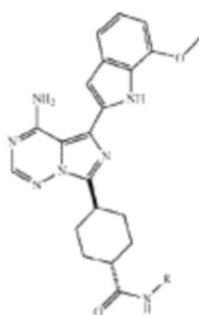
(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the position of R);



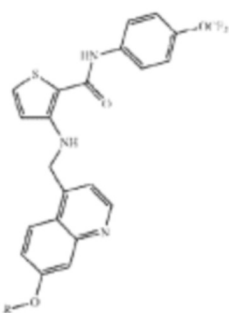
(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the position of R);



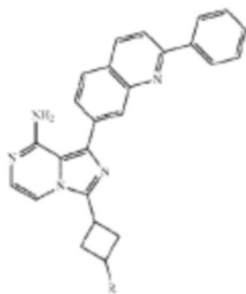
(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the position of R);



(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the position of R);

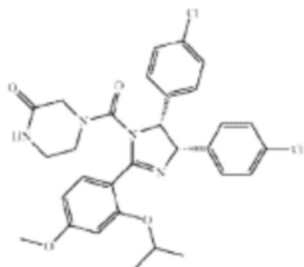


(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the R); or

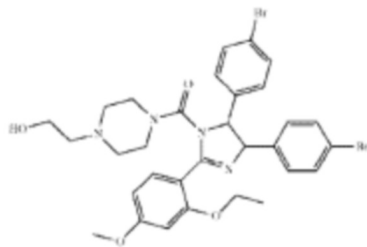


(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the R).

[0169] In some embodiments of the realization of Y represents a compound, described in Vassilev, et al., Science, vol. 303, pages 844-848 (2004), and Schneekloth, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 18, pages 5904-5908 (2008), including nutlin-3, nutlin-2 and nutlin-1 (shown below):

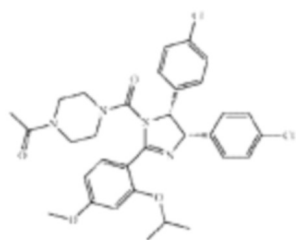


(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the methoxy group or in the form of a hydroxyl group);



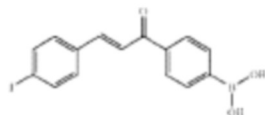
(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, at the methoxy group or hydroxyl group);

5



(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, through a methoxy group or in the form of a hydroxyl group); and trans-4-iodo-4'-boranil-chalcone

10

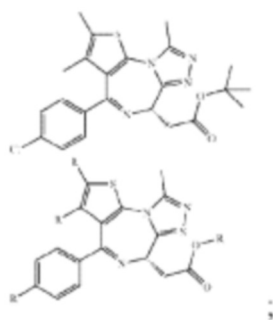


(derivatized, wherein the linker group L is attached, for example, through a hydroxyl group).

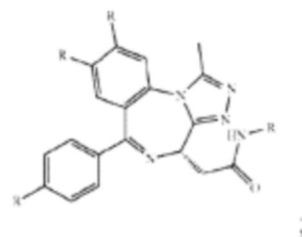
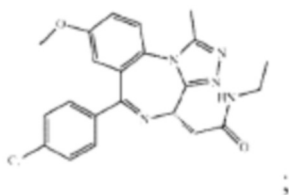
15

[0170] In some variants of realization Y represents one of the compounds, shown below, derivatized by attachment of the linker group L (in some examples below designated as «R»).

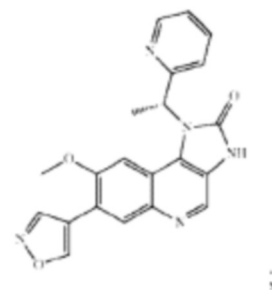
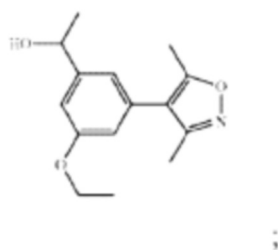
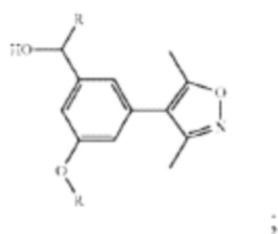
20



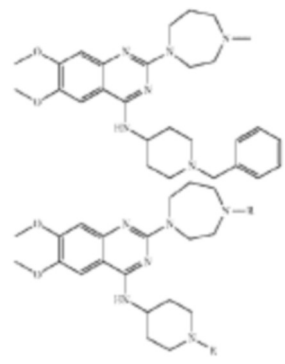
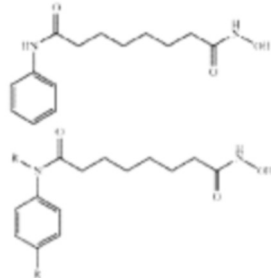
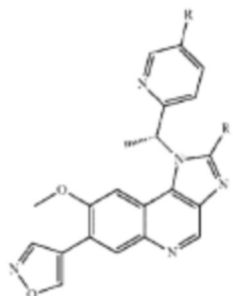
25



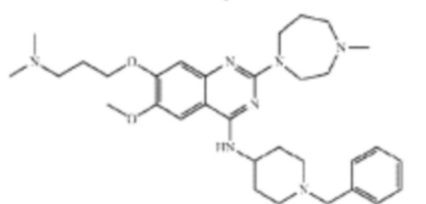
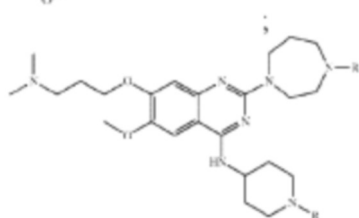
30



35



40



45

ИЛИ

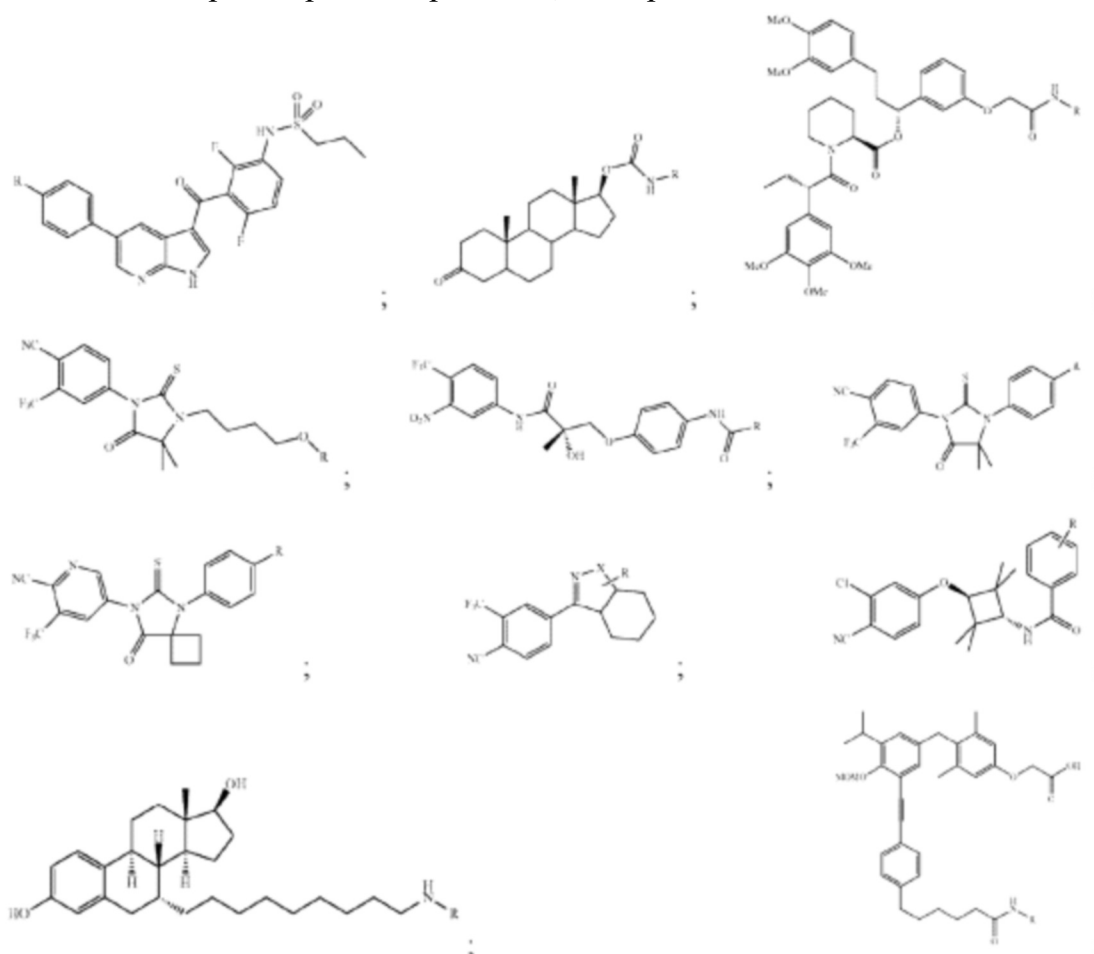
[0171] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой азациитидин ((derivatизированный, причем линкерная группа L присоединена, например, через гидроксигруппу). В некоторых вариантах реализации Y представляет собой децитабин (derivatизированный) (4-амино-1-(2-дезоксид-эритро-пентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он) (derivatизированный, причем линкерная группа L присоединена, например, либо через гидроксигруппу, либо в месте аминогруппы).

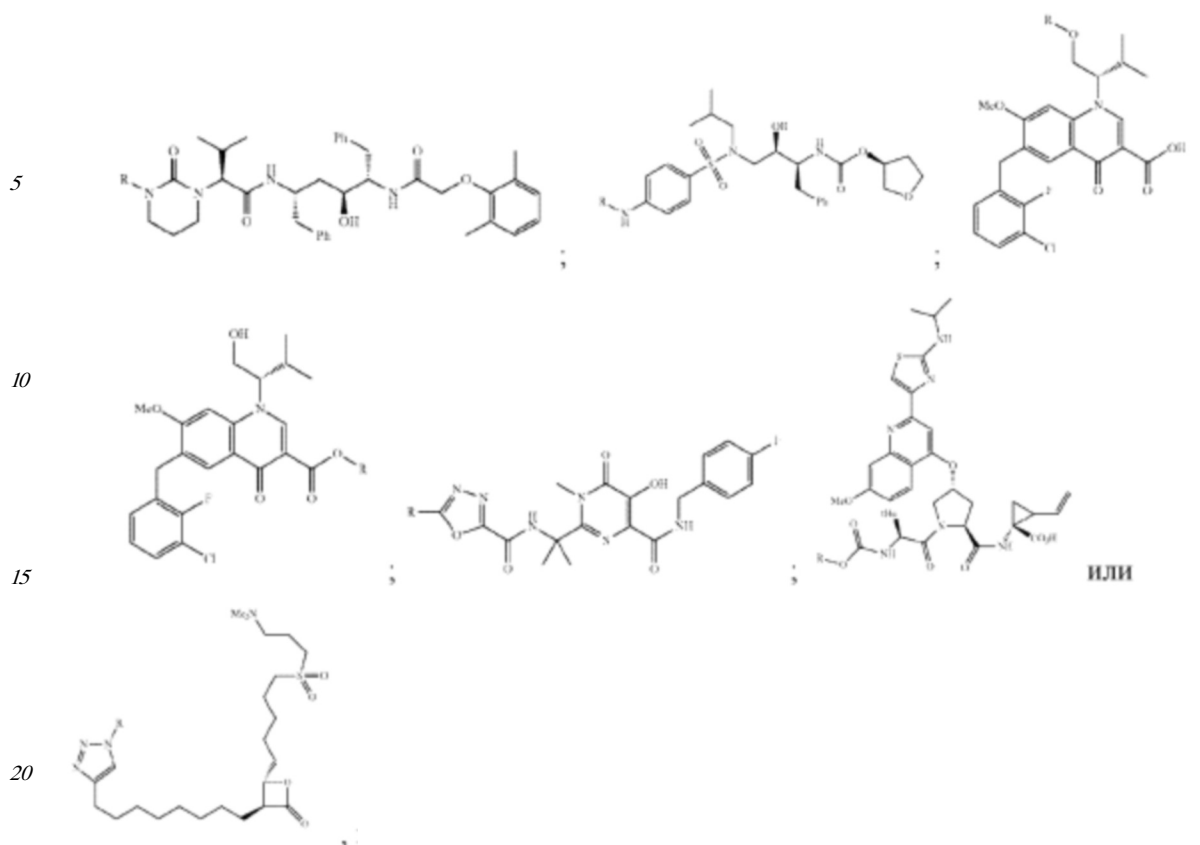
[0172] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой GA-1 (derivatизированный), его производные и аналоги, имеющие структуру(ы) и связанные с линкерами, как описано в Sakamoto, et al., Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, Mol Cell Proteomics, 2(12): 1350-58 (2003).

[0173] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой эстрадиол или тестостерон и родственные производные (включая, но не ограничиваясь им, ДГТ), которые могут быть связаны с линкерной группой L, как в общем описано в Rodriguez-Gonzalez, et al., Oncogene, 27, 7201-7211 (2008) и/или Sakamoto, et al., Mol Cell Proteomics, 2(12): 1350-58 (2003).

[0174] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой овалицин, фумагиллин, глюкокортикоид (включая, но не ограничиваясь ими, гидрокортизон, преднизон, преднизолон и метилпреднизолон), метотрексат, циклоспорин, такролимус (FK-506), рапамицин, апигенин или актиномицин, каждый из которых derivatизирован в месте связывания линкерной группы L.

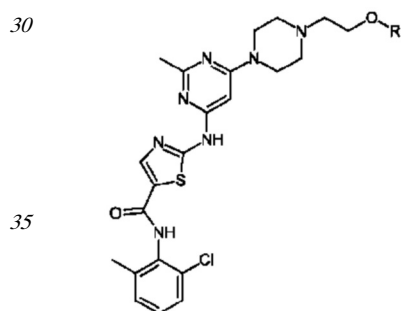
[0175] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой



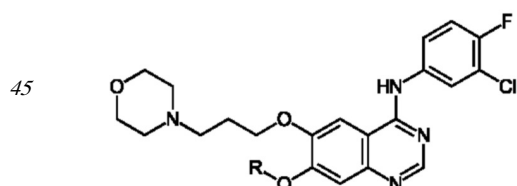


каждый из которых дериватизирован, где «R» обозначает место присоединения линкерной группы L или группы, например.

[0176] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Cancer Research (2006), 66(11), 5790-5797, включая но не ограничиваясь им, ингибитор Bcr-Abl тирозин-киназы дазатиниб, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через простую эфирную группу или другую функциональную группу.

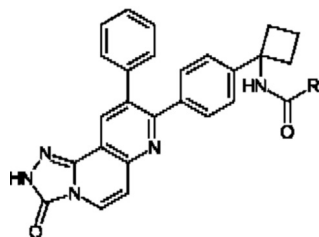


[0177] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Cancer Cell (2007), 11(3), 209-11, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через простую эфирную связь или другую функциональную группу.

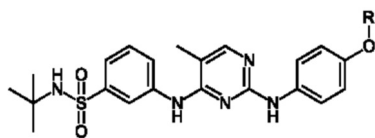


[0178] Указанное ниже соединение заменяет [0419]. В некоторых вариантах реализации

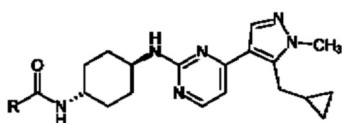
Y представляет собой соединение, описанное в PLoS One (2014), 9(10), e109705/1-e109705/12, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор АКТ-киназы, изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через амидо- или другую функциональную группу.



[0179] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Scientific Reports (2015), 5, 14538, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор янус-киназы 2 (JAK2), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через простую эфирную группу или другую функциональную группу.

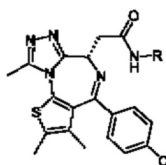


[0180] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой ингибитор киназы СК1α, включая, но не ограничиваясь соединением, изображенным ниже, которое дериватизировано, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через амидо- или другую функциональную группу.

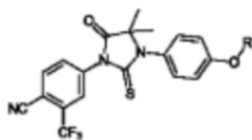


[0181] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(14), 5979-5983, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор MDM2, изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через амидо- или другую функциональную группу.

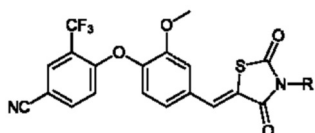
[0182] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2015), 112(51), 15713-15718, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор бромодоменсодержащего белка 4 (BRD4), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через амидо- или другую функциональную группу.



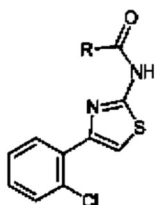
[0183] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(7), 2779-2796, включая, но не ограничиваясь им, модулятор андрогенного рецептора (AR), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через простую эфирную группу или другую функциональную группу.



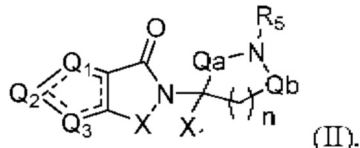
[0184] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Journal of Medicinal Chemistry (2011), 54(3), 788-808, включая, но не ограничиваясь им, модулятор рецептора эстрогена альфа (ER α), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, к азоту тиазолидиндиона.



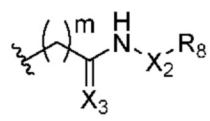
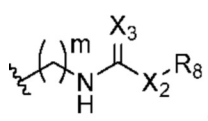
[0185] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой соединение, описанное в Chemistry & Biology (Cambridge, MA, United States) (2007), 14(10), 1186-1197, включая, но не ограничиваясь им, ингибитор фактор связывания ядра бета (CBF β), изображенный ниже, дериватизированный, где R представляет собой линкерную группу L, присоединенную, например, через амидо- или другую функциональную группу.



[0186] В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (II):



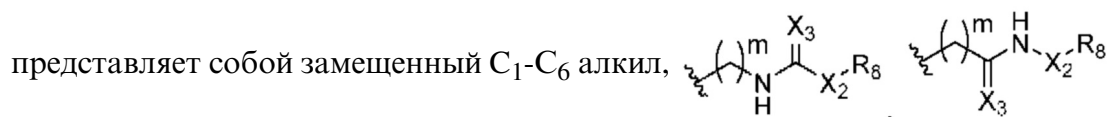
или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где: Q₁, Q₂ и Q₃ каждый независимо представляют собой CR₁, CR₂ или -S-, и по меньшей мере один из Q₁, Q₂ и Q₃ представляет собой CR₁ или CR₂; каждая $\equiv$ независимо выбрана из углерод-углеродной двойной связи, углерод-углеродной одинарной связи, или одинарной связи углерод-сера; R₁ и R₂ каждый независимо представляют собой H, дейтерий, гидроксил, галоген, циано, нитро, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C-амидо, необязательно замещенный N-амидо, необязательно замещенный сложный эфир, необязательно замещенную мочевины, необязательно замещенный C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил,



или L-Y; где если один из R_1 или R_2 представляет собой



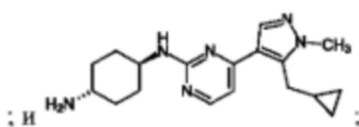
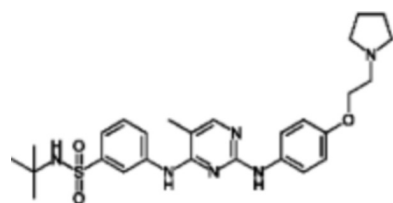
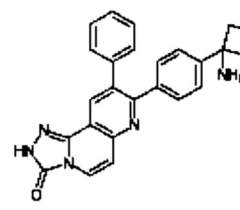
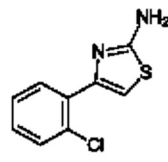
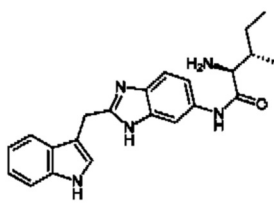
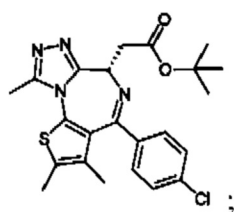
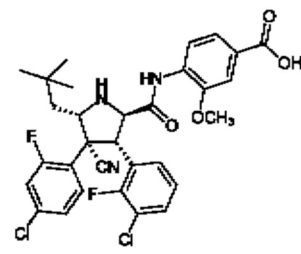
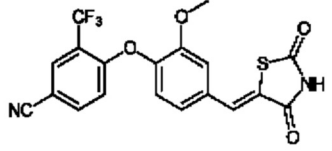
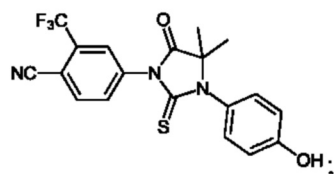
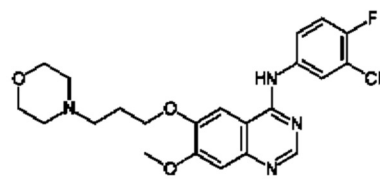
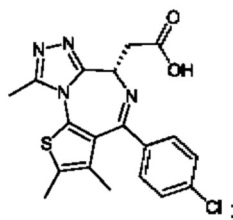
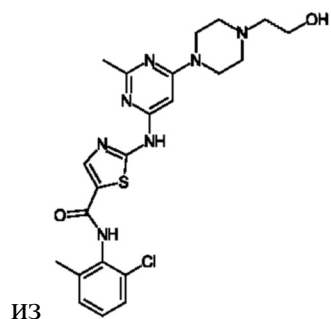
собой H, дейтерий, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил; X представляет собой C(R₅)₂, CH(R₅), CH₂, C=O или C=S; X₁ выбран из H, дейтерия, галогена и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; X₂ выбран из (CH₂)_a, (CD₂)_a, (CF₂)_a, C=O, NH, N-(необязательно замещенный C₁-C₆ алкил) и [(CH₂)_p-O-(CH₂)_q]_t; X₃ выбран из O, NH и S; а равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; n равен 1, 2 или 3; m равен 1, 2, 3, 4 или 5; p и q независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; r равен 0, 1, 2, 3 или 4; Qa и Qb каждый независимо представляют собой C=O или C=S; где если n равен 2, то Q₃ представляет собой -S-, или если n равен 2, то R₁



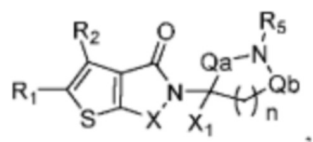
необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенную мочевины или L-Y; L представляет собой -Z₁-(R₆-O-R₆)_t-Z₂;

-Z₁-(R₆-NH-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-S-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(C=O)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(CO₂)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(NHCO)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(CONH)-R₆)_t-Z₂-Z₁-(R₆-(SO)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(SO₂)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-NH(C=NH)NH-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(NHCO₂)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-(SO₂NH)-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-NH(C=O)NH-R₆)_t-Z₂; -Z₁-(R₆-NH(C=S)NH-R₆)_t-Z₂; или -Z₁-(R₆-R₇-R₆)_t-Z₂; каждый t независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой -CH₂-; -O-; -S-; S=O; -SO₂-; C=O; -CO₂-; -NH-; -NH(CO)-; -(CO)NH-; -NH-SO₂-; -SO₂-NH-; -R₆CH₂-; -R₆O-; -R₆S-; -R₆-S=O; -R₆SO₂-; -R₆-C=O; -R₆CO₂-; -R₆NH-; -R₆NH(CO)-; -R₆(CO)NH-; -R₆NH-SO₂-; -R₆SO₂-NH-; -CH₂R₆-; -OR₆-; -SR₆-; -S=OR₆-; -SO₂R₆-; -C=O-R₆-; -CO₂R₆-; -NHR₆-; -NH(CO)R₆-; -(CO)NHR₆-; -NH-SO₂R₆-; или -SO₂-NHR₆-; каждый R₆ отсутствует или независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₆-C₁₀ арил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил; R₇ представляет собой необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил; R₈ выбран из необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₁-C₁₀ алкила, R_{8A} и R_{8B}; R_{8A} выбран из гидроксил, а галогена, циано, нитро, незамещенного амина, монозамещенного амина, дзамещенного амина, необязательно замещенного C-амида, необязательно замещенного N-амида, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонил, необязательно замещенного S-сульфонамида, необязательно замещенного N-сульфонамида, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного O-тиокарбамоила, необязательно замещенного N-тиокарбамоила, необязательно замещенного N-карбамоила, необязательно замещенного

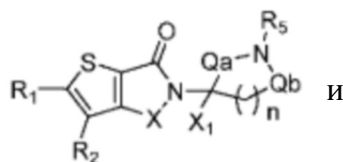
О-карбамоила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенной тиомочевины, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₁-C₆ галогеналкокси, необязательно замещенного C₃-C₁₀ циклоалкила(C₁-C₆ алкил),
 5 необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆ алкил), и необязательно замещенного 3-10-членный гетероциклила(C₁-C₆ алкил); R_{8B} представляет собой Y₁; Y и Y₁ независимо выбраны



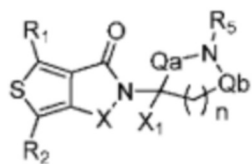
причем Y дериватизирован с возможностью присоединения к L, и Y₁ дериватизирован с возможностью присоединения к X₂. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из соединения формулы (IIa)



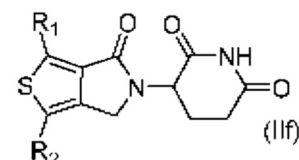
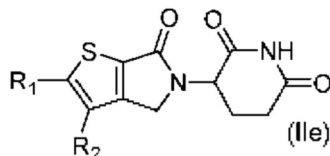
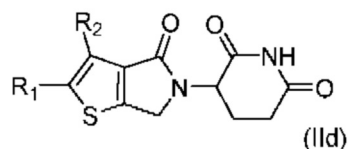
Формулы (IIb)



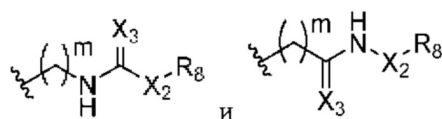
Формулы (IIc)



или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из Формулы (IIId), (IIe) и (IIIf):



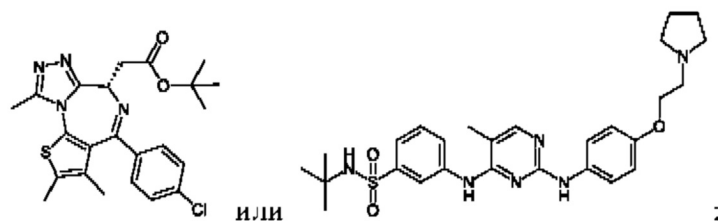
или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации Qa представляет собой C=O и Qb представляет собой C=O. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации R5 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации X представляет собой CH2. В некоторых вариантах реализации X1 выбран из H, дейтерий и фтор. В некоторых вариантах реализации R1 представляет собой необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил или необязательно замещенный C1-C6 алкил; или R2 представляет собой необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил или необязательно замещенный C1-C6 алкил. В некоторых вариантах реализации L представляет собой -Z1-(R6-O-R6)t-Z2-; -Z1(R6-NH-R6)t-Z2-; -Z1-(R6-(NHCO)-R6)t-Z2-; -Z1-(R6-NH(CO)NH-R6)t-Z2-; -Z1-(R6-NH(C=NH)NH-R6)t-Z2-; -Z1-(R6-NH(C=S)NH-R6)t-Z2-; или -Z1-(R6-(CONH)-R6)t-Z2-; t равен 1, 2, 3 или 4; и Z1 и Z2 каждый независимо представляют собой -CH2-; -O-; -NH-; -NH(CO)-; или -(CO)NH-. В некоторых вариантах реализации один из R1 и R2 представляет собой необязательно замещенную мочевины, а другой из R1 и R2 представляет собой H, фтор, необязательно замещенный C1-C6 алкил или необязательно замещенный C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации один из R¹ и R² выбран из



В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2 или 3.

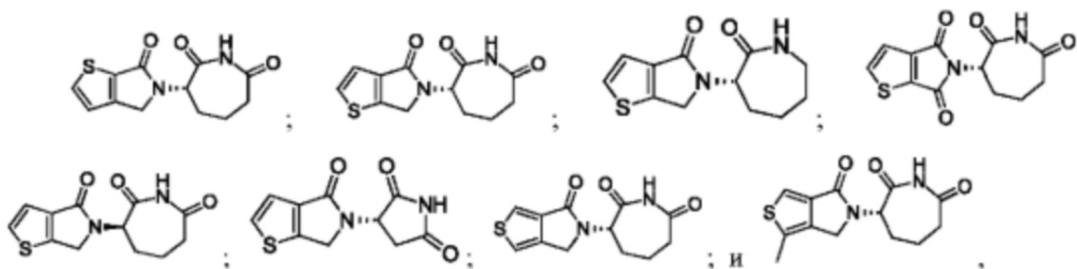
В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации X3 представляет собой O или S. В некоторых вариантах реализации X2 представляет собой (CH2)a. В некоторых вариантах реализации a равен 2 или 3. В некоторых вариантах реализации X2 представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2 или 3; X2 представляет собой NH; и X3 представляет собой O или S. В некоторых вариантах реализации R8 выбран из необязательно замещенного C2-C10 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный C6-C10 арил представляет собой монозамещенную фенильную группу, дизамещенную фенильную групп или тризамещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации необязательно

замещенный C₆-C₁₀ арил представляет собой фенильную группу, замещенную галогеном, фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₆ алкилом, фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₆ алкилом и галогеном, фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₆ алкилом и незамещенным C₁-C₃ алкокси, фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₃ алкокси и галогеном, фенильную группу, замещенную незамещенным C₁-C₆ алкилом и незамещенным ди(C₁-C₃-алкил)амино или фенильную группу, замещенную незамещенным ди(C₁-C₃-алкил)амино и галогеном. В некоторых вариантах реализации R₈ выбран из 5-6-членной гетероарильной группы, замещенной галогеном, 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным C₁-C₆ алкилом, 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным C₁-C₆ алкилом и галогеном, 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным C₁-C₆ алкилом и незамещенным C₁-C₃ алкокси, 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным C₁-C₃ алкокси и галогеном, 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным C₁-C₆ алкилом и незамещенным ди(C₁-C₃-алкил)амино или 5-6 членной гетероарильной группы, замещенной незамещенным ди(C₁-C₃-алкил)амино и галогеном. В некоторых вариантах реализации R₈ представляет собой R_{8A} и R_{8A} выбран из: необязательно замещенный C₃-C₁₀ циклоалкил(C₁-C₆-алкил), необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил(C₁-C₆ алкил) и необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах реализации R₈ представляет собой R_{8B}; R_{8B} представляет собой Y₁; и Y₁ представляет собой



где Y₁ дериватизирован с возможностью присоединения к X₂. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с белком, выбранным из цитокина, aiolos, ikaros, helios, CK1α, GSPT1 и комбинаций любых из вышеуказанных, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли; причем указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из воспаления, фибромиалгии, ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного коллита, увеита, воспалительных заболеваний легких, хронической обструктивной болезни легких, болезни Альцгеймера и рака. В некоторых вариантах реализации предложен способ ингибирования активности белка, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный белок представляет собой aiolos, ikaros, helios, CK1α, GSPT1, цитокин или комбинацию любых из вышеуказанных белков.

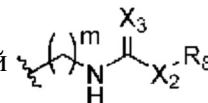
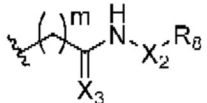
[0187] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из



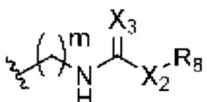
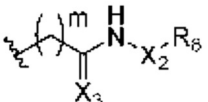
или их фармацевтически приемлемой соли или сольватов.

[0188] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-, Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой CR_2 , Q_a и Q_b каждый представляют собой $C=O$, n равен 2, X представляет собой CH_2 и каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой -S-, Q_3 представляет собой CR_2 , n равен 2, X представляет собой CH_2 и каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила.

[0189] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-, Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой CR_2 , Q_a и Q_b представляют собой каждый $C=O$, n равен 2, X представляет собой CH_2 , каждый из X_1 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, один из R_1 и R_2

представляет собой  или  а другой из R_1 и R_2 представляет

собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O, m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой -S-, Q_3 представляет собой CR_2 , n равен 2, X представляет собой CH_2 , каждый из X_1 , R_5 и R_7 независимо выбран из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, один из

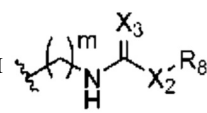
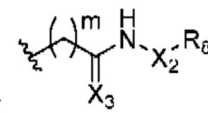
R_1 и R_2 представляет собой  или  а другой из R_1 и R_2

представляет собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O, m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0190] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой -S-, Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой CR_2 , Q_a и Q_b каждый представляют собой $C=O$, n равен 2, X представляет собой $C=O$, и каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой -S-, Q_3

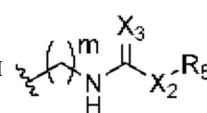
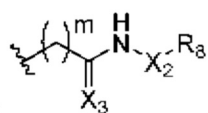
представляет собой CR_2 , n равен 2, X представляет собой $C=O$, и каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила.

[0191] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой $-S-$, Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой CR_2 , Qa и Qb каждый представляют собой $C=O$, n равен 2, X представляет собой $C=O$, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, один из R_1 и R_2 представляет

с собой  или  а другой из R_1 и R_2 представляет собой H ,

замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или

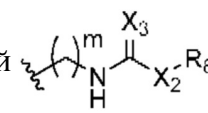
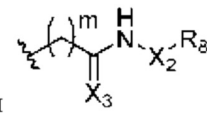
замещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_1 , Q_2 представляет собой $-S-$, Q_3 представляет собой CR_2 , n равен 2, X представляет собой $C=O$, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, один из R_1 и R_2 представляет

с собой  или  а другой из R_1 и R_2 представляет собой H ,

замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0192] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой $-S-$, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляют собой $C=O$, n равен 1, и X представляет собой CH_2 .

[0193] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой $-S-$, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляют собой $C=O$, n равен 1, X представляет собой CH_2 , один из R_1 и R_2

представляет собой  или  а другой R_1 и R_2 представляет

с собой H , замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0194] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой $-S-$, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой $C=O$, и Qb представляет собой $C=O$ или CH_2 , n равен 1, и X представляет собой CH_2 .

[0195] В некоторых вариантах реализации Q₁ представляет собой CR₂, Q₂ представляет собой CR₁, Q₃ представляет собой -S-, каждый из X₁ и R₅ независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O или CH₂, n равен 1, X представляет собой

CH₂, один из R₁ и R₂ представляет собой  или  а другой

из R₁ и R₂ представляет собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X₃ представляет собой O, m равен 1, X₂ представляет собой NH или CH₂, и R₈ представляет собой замещенный C₆-C₁₀ арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0196] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой $C=O$, и Qb представляет собой $C=O$ или CH_2 , n равен 1, и X представляет собой $C=O$.

[0197] В некоторых вариантах реализации Q₁ представляет собой CR₂, Q₂ представляет собой CR₁, Q₃ представляет собой -S-, каждый из X₁ и R₅ независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O или CH₂, n равен 1, X представляет собой C=

О, один из R₁ и R₂ представляет собой  или  а другой из

R₁ и R₂ представляет собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X₃ представляет собой O, m равен 1, X₂ представляет собой NH или CH₂, и R₈ представляет собой замещенный C₆-C₁₀ арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0198] В некоторых вариантах реализации Q₁ представляет собой CR₂, Q₂ представляет собой CR₁, Q₃ представляет собой -S-, каждый из X₁, R₁, R₂, R₅ и R₇ независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O или CH₂, n равен 1, и X представляет собой C=O.

[0199] В некоторых вариантах реализации Q₁ представляет собой CR₂, Q₂ представляет собой CR₁, Q₃ представляет собой -S-, каждый из X₁ и R₅ независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой C=O, и Qb представляет собой C=O или CH₂, n равен 1, X представляет собой C=

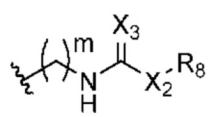
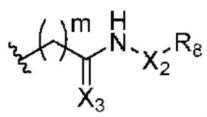
О, один из R₁ и R₂ представляет собой  или  а другой из

R₁ и R₂ представляет собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X₃ представляет собой O, m равен 1, X₂ представляет собой NH или CH₂, и R₈ представляет собой замещенный C₆-C₁₀ арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0200] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет

с собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляет собой $C=O$, n равен 2, и X представляет собой CH_2 .

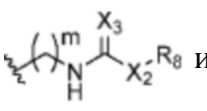
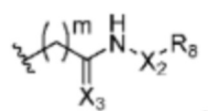
[0201] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляет собой $C=O$, n равен 2, X представляет собой CH_2 , один из R_1 и R_2

представляет собой  или  а другой из R_1 и R_2 представляет

с собой H , замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0202] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой $C=O$, и Qb представляет собой $C=O$ или CH_2 , n равен 2, и X представляет собой CH_2 .

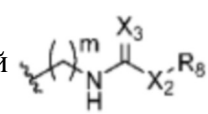
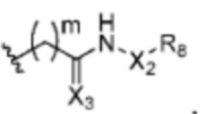
[0203] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa представляет собой $C=O$, и Qb представляет собой $C=O$ или CH_2 , n равен 2, представляет собой CH_2 ,

один из R_1 и R_2 представляет собой  или  а другой из R_1 и

R_2 представляет собой H , замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0204] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляют собой $C=O$, n равен 2, и X представляет собой $C=O$.

[0205] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Qa и Qb каждый представляет собой $C=O$, n равен 2, X представляет собой $C=O$, один из R_1 и R_2

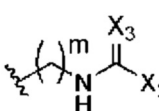
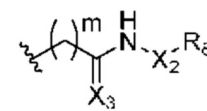
представляет собой  или  а другой из R_1 и R_2 представляет

с собой H , замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O , m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 is a замещенный C_6-C_{10} арил или

замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0206] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 , R_1 , R_2 , R_5 и R_7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Q_a представляет собой C=O, и Q_b представляет собой C=O или CH_2 , n равен 2, и X представляет собой C=O.

[0207] В некоторых вариантах реализации Q_1 представляет собой CR_2 , Q_2 представляет собой CR_1 , Q_3 представляет собой -S-, каждый из X_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, замещенного алкила и незамещенного алкила, Q_a представляет собой C=O, и Q_b представляет собой C=O или CH_2 , n равен 2, X представляет собой C=

O, один из R_1 и R_2 представляет собой  или  а другой из

R_1 и R_2 представляет собой H, замещенный алкил или незамещенный алкил, X_3 представляет собой O, m равен 1, X_2 представляет собой NH или CH_2 , и R_8 представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

[0208] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль или сольват соединения формулы (II) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Определения соединений формулы (II) идентичны изложенным выше.

[0209] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль или сольват соединений формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Определения соединений формулы (II) идентичны изложенным выше.

[0210] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с цитокинами, включая введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II). В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с цитокинами, включая введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с цитокинами, включая введение фармацевтически приемлемой соли сольвата соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). Определения соединений формулы (II) идентичны изложенным выше.

[0211] В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из воспаления, фибромиалгии, ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, увеита, воспалительных заболеваний легких, хронической обструктивной болезни легких, болезни Альцгеймера и рака.

[0212] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности цитокинов, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности цитокинов, включающие приведение клетки в контакт с фармацевтически приемлемой солью или сольватом соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). Определения соединения формулы (II) идентично изложенным выше.

[0213] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных функцией или дисбалансом GSPT1, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных функцией или дисбалансом белков, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически приемлемой соли сольвата соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). Определения соединений формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf) идентичны изложенным выше.

[0214] В некоторых вариантах реализации способа лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных функцией или дисбалансом, указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из рака (например, рак молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка и рака предстательной железы) и астроглиоза. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние представляет собой астроглиоз.

[0215] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности GSPT1, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности GSPT1, включающие приведение клетки в контакт с фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf). Определения соединения формулы (I) идентичны изложенным выше.

[0216] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с дисфункцией GSPT1, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0217] В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации указанный рак выбран из рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка и рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство или состояние представляет собой астроглиоз.

[0218] В некоторых вариантах реализации предложены способы уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанных с белком, выбранным из цитокина, aiolos, ikaros, helios, SK1α и комбинаций любых из вышеуказанных, причем указанный способ включает введение терапевтически

эффективного количества соединения Формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0219] В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из воспаления, фибромиалгии, ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, увеита, воспалительных заболеваний легких, хронической обструктивной болезни легких, болезни Альцгеймера и рака.

[0220] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности белка, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf) или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный белок представляет собой aiolos, ikaros, helios, SK1 α , цитокин или комбинацию любых из вышеуказанных.

[0221] В некоторых вариантах реализации предложены способы снижения риска рака кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0222] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения кожного нарушения, заболевания или состояния у субъекта, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации указанное кожное нарушение, заболевание или состояние представляет собой солнечный ожог или гипопигментацию кожи.

[0223] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения, уменьшения или предотвращения кожного нарушения, заболевания или состояния у субъекта, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0224] В некоторых вариантах реализации предложены способы повышения пигментации кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации указанное введение включает приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0225] В некоторых вариантах реализации предложены способы повышения уровня эумеланина у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации указанное введение включает приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0226] В некоторых вариантах реализации предложены способы повышения активности p53, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации предложены способы понижения активности MDM2, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc),

(Pd), (Pe) или (Pf) или его фармацевтически приемлемой солью.

[0227] В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в вышеуказанном, может иметь дикий тип одного или более GSPT1, p53, MDM2, CK1a, aiolos, helios или ikaros. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в вышеуказанном,
5 может иметь один или более аберрантный GSPT1, p53, MDM2, CK1 α , aiolos, helios или ikaros.

[0228] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (Pd), (Pe) или (Pf) вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из
10 противовоспалительных агентов, противораковых агентов, иммуностимулирующих агентов и иммуносупрессивных агентов. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

[0229] В предпочтительных вариантах реализации одно или более соединений могут быть представлены в форме их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, активных
15 метаболитов, таутомеров или пролекарств. Некоторые варианты реализации могут быть представлены в фармацевтических композициях, содержащих терапевтически эффективное количество указанного соединения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. Фармацевтическая композиция может быть
20 приготовлена для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, перорального введения, буккального введения, ингаляции, назального введения, местного применения, трансдермального введения, офтальмологического введения или введения в ухо. Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингалянта, раствора для назального спрея, суппозитория, суспензии,
25 геля, коллоида, дисперсии, раствора, эмульсии, мази, лосьона, глазных капель или ушных капель.

[0230] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция приготовлена в виде геля, бальзама, мази, крема, эмульсии или пасты для местного
нанесения на кожу.

[0231] В предпочтительных вариантах реализации фармацевтические композиции могут дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтически
30 активных агентов, отличных от соединения согласно предпочтительным вариантам реализации. Такие агенты могут включать, но не ограничиваются ими, противовоспалительные агенты, противораковые агенты, иммуностимулирующие агенты и иммуносупрессивные агенты.
35 агенты и иммуносупрессивные агенты.

[0232] Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем описании, станут очевидными из последующего подробного описания. Следует, однако, понимать, что подробное описание и конкретные примеры
40 при указании конкретных вариантов реализации представлены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области техники из данного подробного описания.

Определения

[0233] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в
45 настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все упомянутые в настоящем описании патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте, если не указано иное. В случае, когда для

термина в настоящем описании имеется множество определений, преимущественную силу имеют определения, указанные в данном разделе, если не указано иное. В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения неопределенные и определенные формы единственного числа включают соответствующие формы множественного числа, если контекстом явным образом не продиктовано иное. Если не указано иное, используют общепринятые методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

Использование союзов «или» или «и» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий» («содержащий»), а также других форм, таких как «включать» («содержать»), «включает» («содержит») и «включал» («содержал»), не является ограничивающим. В контексте настоящего описания термины «включать» («включает»)/«содержать» («содержит») и «включающий» («содержащий») следует интерпретировать как имеющие открытое значение независимо от того, находятся ли они в отличительной или ограничительной части пункта формулы изобретения. Таким образом, указанные термины следует интерпретировать в качестве синонимов фраз «имеющий по меньшей мере» («содержащий по меньшей мере») или «включающий по меньшей мере». При использовании в контексте способа термин «включающий» означает, что способ включает по меньшей мере перечисленные стадии, но может включать и дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство содержит по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может также содержать и дополнительные признаки или компоненты.

[0234] В контексте настоящего описания заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описываемый предмет.

[0235] В контексте настоящего описания общепризнанные органические сокращения определены, как указано ниже:

°C	Температура в градусах шкалы Цельсия
ДХМ	Дихлорметан (метиленхлорид)
ДМСО	Диметилсульфоксид
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
ЭА	Этилацетат
г	грамм
ч	час(ы)
HCl	Соляная кислота
HOBT	Гидроксibenзотриазол
ИЛ	Интерлейкин
ЛПС	Липополисахарид
M-CSF	Колонистимулирующий фактор макрофагов
MeOH	Метанол
МС	Масс-спектрометрия
мг	Миллиграмм(ы)
мл	Миллилитр(ы)
NaCl	Хлорид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
МКПК	Мононуклеарные клетки периферической крови
PG	Защитная группа
ppt	Преципитат
psi	фунт на кв. дюйм
RPMI	раствор Roswell Park Memorial Institute

rt	Комнатная температура
ФНО	Фактор некроза опухоли
мкл	Микролитр(ы)
мкМ	Микромолярный
масс.	масс.

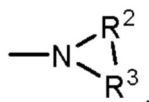
[0236] Термины «совместное введение» и подобные термины в контексте настоящего описания являются широкими терминами и должны иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники (и не должны быть ограничены специальным или специализированным значением) и относятся без ограничения к введению выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и подразумевается, что они включают схемы лечения, при которых указанные агенты вводят посредством одного и того же или различных путей введения или в одно и то же или разное время.

[0237] Термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» являются широкими терминами и должны иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники (и не должны быть ограничены специальным или специализированным значением) и относятся без ограничения к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое будет в некоторой степени облегчать один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение проявлений, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем описании, достаточное для получения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в любом отдельном случае может быть определено с использованием таких методик, как исследование с повышением дозы. В тех случаях, когда лекарственное средство было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) или аналогичным иностранным органом по контролю за лекарственными средствами, «терапевтически эффективное количество» необязательно относится к дозировке, одобренной FDA или аналогичным иностранным органом для лечения идентифицированного заболевания или состояния.

[0238] Термин «фармацевтическая комбинация» в контексте настоящего описания является широким термином и должен иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники (и не должен быть ограничен специальным или специализированным значением) и относится без ограничения к продукту, полученному посредством смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение согласно предпочтительному варианту реализации и совместно вводимый агент, вводят пациенту одновременно в форме одного объекта или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение согласно предпочтительному варианту реализации и совместно вводимый агент, вводят пациенту в форме отдельных объектов одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо определенных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[0239] В контексте настоящего описания любая группа (группы) «R», такие как, без

ограничения, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉ и R₁₀, представляют собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы «R» описаны как «взятые совместно», то группы «R» и атомы, к которым они присоединены, могут образовывать циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, без ограничения, если R₂ и R₃, или R₂, R₃, или R₄ и атом, к которому он присоединен, обозначены как «взятые совместно» или «соединенные совместно», это означает, что они ковалентно связаны один с другим с образованием кольца:



[0240] Всякий раз, когда группа описана как «необязательно замещенная», эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими указанными заместителями. Подобным образом, когда группа описана как являющаяся «незамещенной или замещенной», если она замещена, заместитель может быть выбран из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, подразумевают, что указанная «необязательно замещенная» или «замещенная» группа может быть индивидуально и независимо замещена одной или более из групп, индивидуально и независимо выбранных из алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, пентила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексила (с разветвленной и неразветвленной цепью)), алкенила (например, винила, аллила, изопрпенила, н-бутенила, изобутенила, пентенила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексенила (с разветвленной и неразветвленной цепью)), алкинила (например, этинила, пропинила, бутинила, пентинила (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексинила (с разветвленной и неразветвленной цепью)), циклоалкила (например, C₃-C₁₀ циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, а также бициклические C₃-C₁₀ циклоалкильные группы, такие как конденсированные, мостиковые и спирановые C₃-C₁₀ циклоалкильные группы), циклоалкенила (например, колец с одной двойной углерод-углеродной связью, таких как циклопропенил, циклобутенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил, и колец с двумя и более двойными углерод-углеродными связями, такие как циклогекса-1,3-диен и циклогепта-1,3-диен), циклоалкинила (например, циклогептинила и циклоктинила), арила (например, фенила и нафтила), гетероарила (например, моноциклических и бициклических 3-10-членных гетероарильных групп с одним атомом азота, двумя атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом кислорода, одним атомом серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами азота, и одним атомом серы и одним или двумя атомами азота), гетероциклила (например, моноциклических и бициклических (включая конденсированные, мостиковые и спирановые) 3-10-членных гетероциклильных групп с одним атомом азота, двумя атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом кислорода, одним атомом серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами азота, и одним атомом серы и одним или двумя атомами азота), аралкила (например, фенила(C₁-C₆ алкил) и нафтила(C₁-C₆ алкил)), гетероаралкила (например, моноциклических и бициклических 3-10-членных групп гетероарил((C₁-C₆ алкил) с одним атомом азота, двумя атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом кислорода, одним атомом

серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами азота, и одним атомом
серы и одним или двумя атомами азота), (гетероцикл)алкила, (например,
моноциклических и бициклических (включая конденсированные, мостиковые и
спирановые) 3-10-членных групп гетероцикл(C_1 - C_6 алкил) с одним атомом азота,
5 двумя атомами азота, тремя атомами азота, четырьмя атомами азота, одним атомом
кислорода, одним атомом серы, одним атомом кислорода и одним или двумя атомами
азота, и одним атомом серы и одним или двумя атомами азота), (циклоалкил)алкила
(например, групп C_3 - C_{10} циклоалкил(C_1 - C_6 алкил), таких как циклопропил(C_1 - C_6 алкил),
10 циклобутил(C_1 - C_6 алкил), циклогексил(C_1 - C_6 алкил), циклогептил(C_1 - C_6 алкил) и
циклооктил(C_1 - C_6 алкил), а также бициклических групп C_3 - C_{10} циклоалкил(C_1 - C_6 алкил),
таких как конденсированные, мостиковые и спирановые группы C_3 - C_{10}
циклоалкил(C_1 - C_6 алкил)), гидроксильных, защищенных гидроксильных групп (например,
15 группы метоксиметилового эфира, тетрагидропиранилового эфира, т-бутилового
простого эфира, аллилового простого эфира, бензилового простого эфира, силилового
простого эфира, группы сложного эфира уксусной кислоты, группы сложного эфира
бензойной кислоты или группы сложного эфира пивалевой кислоты), алкокси (например,
метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси,
20 пентокси (с разветвленной и неразветвленной цепью) и гексокси (с разветвленной и
неразветвленной цепью)), арилокси (например, феноксильные или нафтилокси), ацил
(например, формил или ацетил), циано, галогена (например, фтора, хлора, брома или
иода), тиокарбонил, гетероцикл(алкокси) (например, 3-10-членного
гетероцикл(C_1 - C_6 алкокси), включая моноциклические и бициклические
25 (конденсированные, мостиковые и спирановые) 3-10-членные группы гетероцикл(C_1 - C_6
алкокси), гетероциклической группы, имеющей один атом азота, два атома азота, три
атома азота, четыре атома азота, один атом кислорода, один атом серы, один атом
кислорода и один или два атома азота, и один атом серы и один или два атома азота,
таких как морфолино(этокси), морфолино(н-пропокси), морфолино(н-бутокси),
30 пиперидинил(этокси), пиперидинил(н-пропокси), пиперидинил(н-бутокси), пиперазинил
(этокси), пиперазинил(н-пропокси) и пиперазинил(н-бутокси)), С-амидо (например,
карбоксамид, N,N-диметилкарбоксамид, N,N-диметилкарбоксамид и N-метил-N-
фенилкарбоксамид), N-амидо (например, формамид, ацетамид и фенилацетамид),
С-карбоксы (например, C_1 - C_6 алкилового сложного эфира, аралкилового сложного
35 эфира и C_6 - C_{10} арилового сложного эфира), защищенного С-карбоксы (например, S-т-
бутилового сложного эфира или 1,3-оксазолина), О-карбоксы (например, C_1 - C_6
алкилкарбоксилата, аралкилкарбоксилата и C_6 - C_{10} арилкарбоксилата), нитро, силила
(например, три-метилсилила, три-этилсилила, три-изопропилсилила и т-
40 бутилдиметилсилила), галогеналкила (например, C_1 - C_6 гало гена лкила, C_1 - C_6
фторалкила, C_1 - C_6 хлоралкила, C_1 - C_6 хлорфторалкила, включая C_1 - C_6 галогеналкильные
группы с одним атомом фтора, двумя атома фтора, тремя атома фтора, четырьмя атома
фтора, пятью атома фтора, одним атомом хлора, двумя атома хлора, тремя атома
хлора или любой их комбинации, такие как $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, CH_2CHF_2 , $-CH_2CF_3$
45 и $-CF_2CF_3$), галогеналкокси (например, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6
хлоралкокси, C_1 - C_6 хлорфторалкокси, включая группы C_1 - C_6 галогеналкокси с одним
атомом фтора, двумя атома фтора, тремя атома фтора, четырьмя атома фтора, пятью

атома фтора, one одним атомом хлора, двумя атома хлора, тремя атома хлора или любой их комбинации, такие как $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$), тригалогенметансульфонила (например, трифторметансульфонила), тригалогенметансульфонамидо (например, трифторметансульфонамидо), amino, диалкиламино(алкил) (например, диметиламино(C_1 - C_6 алкил), диэтиламино(C_1 - C_6 алкил), диизопропиламино(C_1 - C_6 алкил), метилэтиламино(C_1 - C_6 алкил), диметиламино(этил), диэтиламино(этил), диизопропиламино(этил), и метилэтиламино(этил)), монозамещенной аминогруппы (например, аминогруппы, замещенной алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, циклоалкилом (алкил), аралкилом или гетероаралкилом гетероциклилом(алкил)), дизамещенной аминогруппы (например, аминогруппы, замещенной двумя группами, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила(алкил), аралкила и гетероаралкила гетероциклила(алкил)) и их защищенных производных (например, 9-флуоренилметилкарбамата, т-бутилкарбамата, бензилкарбамата, ацетамида, трифторацетамида, фталимида, бензиламина, трифениламина, бензилиденамина и п-толуолсульфонамида).

[0241] В контексте настоящего описания « C_a - C_b », в которых «a» и «b» являются целыми числами, относящимися к числу атомов углерода в алкиле, алкениле или алкинильной группе или к числу атомов в кольце циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила или гетероциклильной группе. То есть, алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо циклоалкинила, кольцо арил, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила могут содержать от «a» до «b», включительно, атомов углерода. Таким образом, например, « C_1 - C_4 алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, то есть CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - и $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Подобным образом, например, гетероциклильная группа может содержать от «a» до «b», включительно, всего атомов, такая как 3-10-членная гетероциклильная группа, которая содержит всего от 3 до 10 атомов (углерода и гетероатомов). Если «a» и «b» не обозначены для алкила, алкенила, алкинила, циклоалкил циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила или гетероциклильной группы, то предполагается более широкий диапазон, описанный в данных определениях.

[0242] В контексте настоящего описания «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа могут содержать от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем описании числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в указанном диапазоне, например, «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкил», где не указан числовой диапазон). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа также могла представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена « C_1 - C_4 алкил» или аналогичным образом. Исключительно в качестве примера, « C_1 - C_4 алкил» указывает, что алкильная цепь содержит от одного до четырех атомов углерода,

то есть алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексилы. Алкильная группа может быть

5 замещенной или незамещенной.

[0243] В контексте настоящего описания «алкенил» относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или более двойных связей. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

10 [0244] В контексте настоящего описания «алкинил» относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или более тройных связей. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0245] В контексте настоящего описания «циклоалкил» и «карбоциклил» относятся
15 к полностью насыщенным (без двойных или тройных связей) моно- или полициклической (такой как бициклическая) углеводородной кольцевой системе. Когда система состоит из двух или более колец, кольца могут быть объединены с образованием конденсированной системы. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 3 до 8 атомов в кольце (кольцах). Циклоалкильная
20 группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные циклоалкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0246] В контексте настоящего описания «циклоалкенил» относится к моно- или полициклической (такой как бициклическая) углеводородной кольцевой системе, которая
25 содержит одну или более двойных связей в по меньшей мере одном кольце; однако, если двойных связей больше, чем одна, указанные двойные связи не могут образовывать полностью делокализованную систему π -электронов ни в одном из колец (в противном случае указанная группа будет представлять собой «арил», определенный в настоящем описании). Когда система состоит из двух или более колец, кольца могут быть
30 объединены с образованием конденсированной системы. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0247] В контексте настоящего описания «циклоалкинил» относится к моно- или полициклической (такой как бициклическая) углеводородной кольцевой системе, которая
35 содержит одну или более тройных связей в по меньшей мере одном кольце. Если тройных связей больше, чем одна, указанные тройные связи не могут образовывать полностью делокализованную систему π -электронов ни в одном из колец. Когда система состоит из двух или более колец, кольца могут быть объединены с образованием конденсированной системы. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

40 [0248] В контексте настоящего описания «арил» относится к карбоциклической (полностью углеродной) (все атомы, образующие кольцо, представляют собой атомы углерода) моноциклической или полициклической (такой как бициклическая) ароматической кольцевой системе (включая, например, конденсированную, мостиковую или спирановую систему колец, где два карбоциклических кольца имеют общую
45 химическую связь, например, одно или более арильных колец с одним или более арильными или неарильными кольцами), которая имеет полностью делокализованную систему π -электронов в по меньшей мере одном из колец. Число атомов углерода в арильной группе может варьировать. Например, арильная группа может представлять

собой C₆-C₁₄ арильную группу, C₆-C₁₀ арильную группу или C₆ фенильную группу.

Примеры арильной группы включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0249] В контексте настоящего описания «циклоалкил(алкил)» и «циклоалкил(алкил)» относится к циклоалкильной группе, связанной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и циклоалкил циклоалкил(алкил) группы могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропилалкил, циклобутилалкил, циклопентилалкил, циклогексилалкил, циклогептилалкил и циклооктилалкил. Если циклоалкил(алкил) группа замещена, то замещение может происходить в циклоалкильном участке циклоалкил(алкил) группы, в алкильном участке циклоалкил(алкил) группы или вместе в циклоалкильном и алкильном участках циклоалкил(алкил) группы.

[0250] В контексте настоящего описания «аралкил» и «арил(алкил)» относится к арильной группе, связанной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фенилалкил (такие как бензил) и нафтилалкил. Арил(алкил) группа может быть замещенной или незамещенной. Если арил(алкил) группа замещена, то замещение может происходить в арильном участке арил(алкил) группы, алкильном участке арил(алкил) группы или вместе в арильном и алкильном участках арил(алкил) группы.

[0251] В контексте настоящего описания «гетероарил» относится к моно- или полициклической (такой как бициклическая) ароматической кольцевой системе (кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно кольцо с полностью делокализованной системой пи-электронов), содержащей один или более гетероатомов, представляющих собой элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Число атомов в кольце (кольцах) гетероарильной группы может варьировать. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (кольцах), от 5 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 5 до 6 атомов в кольце (кольцах). Кроме того, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые системы, где два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фуран, фуразан, тиюфен, бензотиюфен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0252] В контексте настоящего описания «гетероциклический» или «гетероциклил» относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- и вплоть до 18-членных моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, в которых атомы углерода совместно с 1-5 гетероатомами образуют указанную кольцевую систему. Гетероциклильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенные связи, расположенные таким образом, что во всех кольцах не образуется полностью делокализованной системой пи-электронов. Гетероатомы независимо

выбраны из кислорода, серы и азота. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонил или тиокарбонил функциональных групп так, что определение будет распространяться на оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если в составе

5 имеется два и более колец, то указанные кольца могут быть соединены вместе по конденсированному типу. Дополнительно, любой атом азота в гетероцикле может быть кватернизованным. Примеры таких «гетероциклических» групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан,

10 1,4- оксатиан е, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин,

15 пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиаморфолин, тиаморфолин сульфоксид, тиаморфолин сульфон и их бензо-конденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин, 3,4-метилендиоксифенил).

[0253] В контексте настоящего описания «гетероаралкил» и «гетероарил(алкил)» относятся к гетероарильной группе, связанной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилалкил, 3-тиенилалкил, фурилалкил, тиенилалкил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил и имидазолилалкил и их бензо-

25 конденсированные аналоги. Гетероарил(алкил) группа может быть замещенной или незамещенной. Если гетероарил(алкил) группа замещена, то замещение может происходить в гетероарильном участке гетероарил(алкил) группы, алкильном участке гетероарил(алкил) группы или совместно в гетероарильном и алкильном участках гетероарил (алкил) группы.

[0254] В контексте настоящего описания «гетероалициклил(алкил)» и «гетероциклил (алкил)» относится к гетероциклической или гетероалициклической группе, связанной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и гетероциклил (гетероалициклил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил),

35 пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазиан-4-ил(метил). Гетероциклил(алкил) группа может быть замещенной или незамещенной. Если гетероциклил(алкил) группа замещена, то замещение может происходить в гетероциклильном участке гетероциклил(алкил) группы, алкильном участке гетероциклил(алкил) группы или совместно в гетероциклильном и алкильном

40 участках гетероциклил(алкил) группы.

[0255] В контексте настоящего описания «гетероалицикл(алкокси)» и «гетероциклил (алкокси)» относится к гетероциклической или гетероалициклической группе, связанной в качестве заместителя через C₁-C₆ алкокси группу, причем указанная гетероциклическая или гетероалициклическая группа присоединена к атому углерода алкокси группы

45 через атом углерода или гетероатом гетероциклической или гетероалициклической группы. C₁-C₆ алкокси и гетероциклил у (гетероалициклил)алкокси могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, морфолино(этокс), морфолино(н-пропокс), морфолино(н-бутокс), пиперидинил

(этоксид), пиперидинил(н-пропоксид), пиперидинил(н-бутоксид), пиперазинил(этоксид), пиперазинил(н-пропоксид) и пиперазинил(н-бутоксид).

[0256] «Низшие алкиленовые группы» представляют собой линейные -CH₂-связывающие группы, образующие связи для соединения с молекулярными фрагментами через их концевые атомы углерода. Низшие алкиленовые группы содержат от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), и бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-). Низшая алкиленовая группа может быть замещена с заменой одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы на заместитель(и), перечисленные под термином «замещенный».

[0257] В контексте настоящего описания «алкоксид» относится к формуле -OR, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, определенные выше. Неограничивающий список групп алкоксид включает метоксид, этоксид, н-пропоксид, 1-метилэтоксид (изопропоксид), н-бутоксид, изобутоксид, втор-бутоксид и трет-бутоксид. Алкоксид может быть замещенным или незамещенным.

[0258] В контексте настоящего описания «ацил» относится водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, определенным выше, присоединяемым в качестве заместителей через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

[0259] В контексте настоящего описания «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены на гидроксигруппу. Приводимые в качестве примера гидроксиалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

[0260] В контексте настоящего описания «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил и 1-хлор-2-фторметил, 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

[0261] В контексте настоящего описания «галогеналкоксид» относится к алкоксид группе, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген (например, моногалогеналкоксид, дигалогеналкоксид и тригалогеналкоксид). Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметоксид, фторметоксид, дифторметоксид, трифторметоксид и 1-хлор-2-фторметоксид, 2-фторизобутоксид. Галогеналкоксид может быть замещенным или незамещенным.

[0262] В контексте настоящего описания «арилоксид» и «арилтио» относится к RO- и RS-, в которых R представляет собой арил, определенный выше, такой как фенил, но не ограничиваются им. И арилоксид, и арилтио могут быть замещенными или незамещенными.

[0263] Группа «О-карбоксид» относится к группе «RC(=O)O-», в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероцикл или аралкил, определенные в настоящем описании. О-карбоксид может быть замещенным или незамещенным.

[0264] Термины «сложный эфир» и «С-карбоксид» относятся к группе «-C(=O)OR», в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксид. Сложный эфир и С-карбоксид могут быть замещенными или незамещенными.

[0265] «Тиокарбонильная» группа относится к группе «-C(=S)R», в которой R может

быть таким же, как определено в отношении О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

[0266] «Тригалогенметансульфонильная» группа относится к группе « X_3CSO_2- », где Х представляет собой галоген.

[0267] «Тригалогенметансульфонамидо» группа относится к группе « $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ », где Х представляет собой галоген, а R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалицикл, аралкил или (гетероалицикл)алкил.

[0268] Термин «амино» в контексте настоящего описания относится к группе NH_2 .

[0269] «Монозамещенная амино» группа относится к « $-NHR_A$ » группе, в которой R_A может быть алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом(алкил), арилом(алкил), гетероарилом(алкил) или гетероциклом(алкил), как определено в настоящем описании. R_A может быть замещенным или незамещенным. Монозамещенная аминогруппа также может иметь название как, например, моно-алкиламиногруппа, моно- C_1-C_6 алкиламиногруппа, моно-ариламиногруппа, моно- C_6-C_{10} -ариламиногруппа и тому подобное. Примеры монозамещенной аминогруппы включают, но не ограничиваются ими, $-NH$ (метил), $-NH$ (фенил) и тому подобное.

[0270] «Дизамещенная амино» группа относится к группе « $-NR_AR_B$ », в которой R_A и R_B могут быть независимо алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом(алкил), арилом(алкил), гетероарилом(алкил) или гетероциклом(алкил), как определено в настоящем описании. R_A и R_B могут независимо быть замещенными или незамещенными.

Дизамещенная аминогруппа также может иметь такое название как, например, диалкиламиногруппа, ди- C_1-C_6 алкиламино группа, диариламиногруппа, ди- C_6-C_{10} ариламиногруппа и тому подобное. Примеры дизамещенной аминогруппы включают, но не ограничиваются ими, $-N$ (метил) $_2$, $-N$ (фенил)(метил), $-N$ (этил)(метил) и тому подобное.

[0271] Группа «диалкиламино(алкил)» относится к группе « $-(C_1-C_6 \text{ алкил})NR_AR_B$ », в которой R_A и R_B могут быть независимо алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом(алкил), арилом(алкил), гетероарилом(алкил) или гетероциклом(алкил), как определено в настоящем описании. R_A и R_B могут независимо быть замещенными или незамещенными. Диалкиламино(алкил) группа также может иметь название как, например, алкил(диалкиламино) группа. Примеры диалкиламино(алкил) группы включают, но не ограничиваются ими, -этил[N(метил) $_2$], -этил[N(фенил)(метил)], -этил[N(этил)(метил)], -метил[N(метил) $_2$], -метил[N(фенил)(метил)], -метил[N(этил)(метил)], -пропил[N(метил) $_2$], -пропил[N(фенил)(метил)], -пропил[N(этил)(метил)] и тому подобное.

[0272] В контексте настоящего описания термин «гидрокси» относится к группе $-OH$.

[0273] Группа «циано» относится к группе « $-CN$ ».

[0274] Термин «азидо» в контексте настоящего описания относится к группе $-N_3$.

[0275] «Карбонильная» группа относится к группе $C=O$.

[0276] Группа «С-амидо» относится к группе «-C(=O)N(R_AR_B)», в которой R_A и R_B могут быть независимо водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено выше. С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0277] Группа «N-амидо» относится к группе «RC(=O)N(R_A)-», в которой R и R_A могут быть независимо водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено выше. N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0278] Группа «мочевина» относится к группе «N(R_AR_B)C(=O)N(R_C)-», в которой R_A, R_B и R_C могут быть независимо водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено выше. Мочевина может быть замещенной или незамещенной.

[0279] Группа «тиомочевина» относится к группе «N(R_AR_B)C(=S)N(R_C)-», в которой R_A, R_B и R_C могут быть независимо водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено выше. Тиомочевина может быть замещенной или незамещенной.

[0280] Группа «гуанидино» относится к группе «N(R_AR_B)C(=N)N(R_C)-», в которой R_A, R_B и R_C могут быть независимо водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено выше. Гуанидино может быть замещенным или незамещенным.

[0281] Термин «атом галогена» или «галоген» в контексте настоящего описания означает любой один из стабильных изотопов элементов 7 столбца Периодической таблицы элементов, таких как фтор, хлор, бром и иод.

[0282] Во всех определениях, описанных в настоящем описании, термины, используемые для определения нового термина, являются такими, как определено ранее в настоящем описании.

[0283] Если число заместителей не определено (например, галогеналкил), то может присутствовать один или несколько заместителей. Например, галогеналкил может включать один или более одинаковых или различных галогенов. В качестве другого примера, «C₁-C₃ алкоксифенил» может включать один или более одинаковых или различных групп алкокси, содержащих один, два или три атома.

[0284] В контексте настоящего описания сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, приведены в соответствии с их общим употреблением, признанными сокращениями или рекомендациями Комиссии по биохимической номенклатуре ИЮПАК-ИЮБ (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

[0285] Термины «защитная группа» и «защитные группы» в контексте настоящего описания относятся к любому атому или группе атомов, добавляемых к молекуле для предотвращения участия существующей в молекуле группы в нежелательных химических реакциях. Примеры фрагментов защитных групп описаны в источниках T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 и J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, оба из которых

включены в настоящее описание посредством ссылки для ограниченной цели раскрытия подходящих защитных групп. Фрагмент защитной группы может быть выбран таким образом, чтобы он был стабильным в определенных условиях реакции и мог быть легко удален на удобной стадии с использованием способа, известного из уровня техники.

5 Неограничивающий перечень защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы (например, *m*-бутоксикарбонил (БОК), ацетил или изобутирил); арилалкилкарбонилы (например, бензилоксикарбонил или бензоил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; тетрагидропиририловый эфир; силиловые эфиры
10 (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *m*-бутилдиметилсилил или *m*-бутилдифенилсилил); сложные эфиры (например, эфир бензойной кислоты); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат или мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан или 1,3-диоксоланы); ациклический ацеталь; циклический ацеталь;
15 ациклический полуацеталь; циклический полуацеталь; циклические дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан) и триарилметильные группы (например, тритил; монометокситритил (ММТр); 4,4'-диметокситритил (ДМТр) или 4,4',4''-триметокситритил (ТМТр)).

[0286] «Уходящая группа» в контексте настоящего описания относится к любому
20 атому или фрагменту, который может быть замещен другим атомом или фрагментом в химической реакции. Более конкретно, в некоторых вариантах реализации «уходящая группа» относится к атому или фрагменту, который может быть замещен в реакции нуклеофильного замещения. В некоторых вариантах реализации «уходящие группы» представляют собой любые атомы или фрагменты, которые представляют собой
25 сопряженные основания сильных кислот. Примеры подходящих уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, тозилаты и галогены. Неограничивающие характеристики и примеры уходящих групп можно найти, например, в источниках Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey (1992), p. 328-331; Introduction to Organic Chemistry,
30 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), p. 169-171 и Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry (2000), p. 398 and 408, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки для ограниченной цели раскрытия характеристик и примеров уходящих групп.

[0287] Термин «фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего описания является широким термином и должен иметь обычное и общепринятое значение для
35 среднего специалиста в данной области техники (и не должен быть ограничен специальным или специализированным значением) и относится без ограничения к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения организма, которому ее вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах реализации указанная соль представляет собой кислотно-аддитивную соль
40 соединения. Фармацевтические соли могут быть получены посредством взаимодействия соединения с неорганическими кислотами, такими как галогеноводородная кислота (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены
45 посредством взаимодействия соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота,

янтарная кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфонокислота или нафталинсульфонокислота. Фармацевтические соли также могут быть получены посредством взаимодействия соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль лития, натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция, магния или алюминия, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇ алкиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин; или соль неорганического основания, такая как гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия или тому подобное.

[0288] В некоторых вариантах реализации предложены фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (II). В некоторых вариантах реализации соль выбрана из гидрохлорида, сульфата, гемисульфата, ацетата, fumarата, малата и цитрата.

[0289] Термин «сольват» в контексте настоящего описания является широким термином и должен иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники (и не должен быть ограничен специальным или специализированным значением) и без ограничения означает, что растворитель образует комплекс с соединением в воспроизводимом молярном отношении, включая, но не ограничиваясь ими, 0,5:1, 1:1 или 2:1. Таким образом, термин «фармацевтически приемлемый сольват» относится к сольвату, в котором растворитель представляет собой растворитель, который не вызывает значительного раздражения организма, которому его вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения.

[0290] В некоторых вариантах реализации предложены сольваты соединения формулы (II). В некоторых вариантах реализации растворитель в сольвате выбран из воды, этанола, ацетона или их комбинаций.

[0291] Термин «пролекарство» в контексте настоящего описания является широким термином и должен иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники (и не должен быть ограничен специальным или специализированным значением) и относится без ограничения к соединению или фармацевтической композиции, которые могут быть введены пациенту в менее активной или неактивной форме, которая затем может быть метаболизирована *in vivo* с образованием более активного метаболита. В некоторых вариантах реализации после введения *in vivo* пролекарство химически конвертируется в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах реализации пролекарство подвергается ферментативному метаболизму за одну или более стадий или процессов в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

[0292] Термин «солнечный ожог» в контексте настоящего описания относится к острой воспалительной реакции кожи вследствие воздействия на кожу УФ-излучения. У людей солнечный ожог может характеризоваться красной кожей, горячей на ощупь, кожной болью, чувством общего утомления или общего недомогания и легким

головокружением.

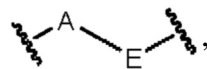
[0293] Термин «гипопигментация кожи» в контексте настоящего описания относится к недостаточности или потере цвета кожи. Гипопигментация может быть вызвана истощением меланоцитов или меланина или снижением синтеза меланина. Определенные расстройства, связанные с гипопигментацией кожи включают, но не ограничиваются ими, альбинизм, идиопатический каплевидный гипомеланоз, лейцизм, фенилкетонурию, себорейную экзему, витилиго, синдром Ангельмана, отрубевидный лишай и побочные эффекты терапии иматинибом (Гливек®).

[0294] Понятно, что в любом соединении, описанном в настоящем описании, содержащем один или более хиральных центров, в случае, если абсолютная стереохимия не обозначена явным образом, каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или соединение может представлять собой их смесь. Таким образом, предложенные в настоящем описании соединения могут быть энантимерно чистыми, энантимерно обогащенными или могут представлять собой смеси стереоизомеров и включать все диастереомерные и энантиомерные формы. Помимо этого понятно, что для любого соединения, описанного в настоящем описании, содержащего одну или более двойную связь (связи), образующие геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо иметь конфигурацию E или Z или соединение может представлять собой их смесь.

Стереоизомеры получают, в случае, когда это желательно, посредством таких способов, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с применением хиральных хроматографических колонок.

[0295] Также понятно, что для любого описанного соединения все таутомерные формы также должны быть включены в настоящее изобретение.

[0296] В тех случаях, когда заместитель изображен как бирадикал (то есть имеет две точки присоединения к остальной части молекулы), следует понимать, что заместитель может быть присоединен в любой направленной конфигурации, если не указано иное.

Так, например, заместитель, изображенный как -AE- или , включает

ориентацию заместителя таким образом, что A присоединяется в самой левой точке присоединения молекулы, а также случай, в котором A присоединен в самой правой точке присоединения молекулы.

[0297] Следует понимать, что в случае, когда соединения, раскрытые в настоящем описании, имеют незаполненные валентности, то эти валентности должны быть заполнены атомами водорода и/или дейтерия.

[0298] Понятно, что соединения, описанные в настоящем описании, могут быть помечены изотопно или другим способом, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, такие как, например, повышенный период полужизни in vivo или снижение необходимой дозы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть явно раскрыт или пониматься как присутствующий в соединении. В любом положении в соединении, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий), водород-2 (дейтерий) и водород-3 (третий). Таким образом, ссылка на соединение в

настоящем описании охватывает все потенциальные изотопные формы, если контекстом явно не продиктовано иное.

[0299] Понятно, что способы и составы, описанные в настоящем описании, включают применение кристаллических форм, аморфных фаз и/или фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и конформеров соединений согласно предпочтительным вариантам реализации, а также метаболитов и активных метаболитов этих соединений, обладающих таким же типом активности. Конформер представляет собой структуру, которая является конформационным изомером. Конформационная изомерия представляет собой явление существования молекул с одинаковой структурной формулой, но различными конформациями (конформерами) атомов, расположенных вокруг вращающейся связи. В конкретных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем описании, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем описании, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Кроме того, предложенные в настоящем описании соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в настоящем описании. Другие формы, в которых могут быть предложены соединения согласно предпочтительным вариантам реализации, включают аморфные формы, измельченные формы и формы наночастиц.

[0300] Аналогичным образом, понятно, что соединения, описанные в настоящем описании, такие как соединения согласно предпочтительным вариантам реализации, включают указанное соединение в любой из описанных в настоящем описании форм (например, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, кристаллические формы, аморфную форму, сольватированные формы, энантиомерные формы, таутомерные формы и тому подобное).

Дополнительные терапевтические агенты

[0301] Подходящие дополнительные (или вторые) терапевтические агенты, описанные в настоящем описании, включают, например, противовоспалительные агенты, противораковые агенты, иммуностимулирующие агенты и иммуносупрессивные агенты. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой нестероидный противовоспалительный агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой иммуносупрессивный агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой антитело.

[0302] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из аспирина; дифлунизала; салсалата; ацетаминофена; ибупрофена; дексипрофена; напроксена; фенпрофена; кетопрофена; декскетопрофена; флурбипрофена; оксaproзина; локсопрофена; индометацина; толметина; сулиндака; этодолака;

кеторолака; диклофенака; ацеклофенака; набуметона; еноловой кислоты; пироксикама; мелоксикама; теноксикама; дроксикама; лорноксикама; изоксикама; мефенамовой кислоты; меклофенамовой кислоты; флуфенамовой кислоты; тольфенамовой кислоты; сульфонанилидов; клониксина; ликофелона; дексаметазона и преднизона.

5 [0303] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из мехлорэтамина; циклофосфамида; мелфалана; хлорамбуцила; ифосфамида; бусульфана; N-нитрозо-N-метилмочевины (MNU); кармустина (BCNU); ломустина (CCNU); семустина (MeCCNU); фотемустина; стрептозотоцина; дакарбазина; митозоломида; темозоломида; тиотепы; митомицина; диазиквона (AZQ); цисплатина; карбоплатина и оксалиплатина.

10 [0304] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из винкристина; винбластина; винорелбина; виндезина; винфлунина; паклитаксела; доцетаксела; этопозид; тенипозид; тофацитиниб; иксабепилона; иринотекана; топотекана; камптотецина; доксорубицина; митоксантрона и тенипозид.

[0305] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из
15 актиномицина; блеомицина; пликамицина; митомицина; даунорубицина; эпирубицина; идарубицина; пирарубицина; акларубицина; митоксантрона; циклофосфамида; метотрексата; 5-фторурацила; преднизолона; фолиновой кислоты; метотрексата; мелфалана; капецитабина; мехлорэтамина; урамустина; мелфалана; хлорамбуцила; изофосфамида; бендамустина; 6-меркаптопурина и прокарбазина.

20 [0306] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из кладрибина; пеметрекседа; флударабина; гемцитабина; гидроксимочевины; неларабина; кладрибина; клофарабина; итарабина; децитабина; цитарабин; липосомального цитарабина; пралатрексата; флоксуридина; флударабина; колхицина; тиогуанина; кабазитаксела; ларотаксела; ортатаксела; тезетаксела; аминокптерина; пеметрекседа;
25 пралатрексата; ралтитрекседа; пеметрекседа; кармофура и флоксуридина.

[0307] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из азациитидина; децитабина; гидроксимочевины; топотекана; иринотекана; белотекана; тенипозид; акларубицина; эпирубицина; идарубицина; амрубицина; пирарубицина; валрубицина; зорубицина; митоксантрона; пиксантрона; мехлорэтамина; хлорамбуцила;
30 преднимустина; урамустина; эстрамустина; кармустина; ломустина; фотемустина; нимустина; ранимустина; карбоквона; тиотепы; триазиквона и триэтиленпентамина.

[0308] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из недаплатина; сатраплатина; прокарбазина; дакарбазина; темозоламида; алтретамина; митобронитола; пипобромана; актиномицина; блеомицина; пликамицина;
35 аминоклевулиновой кислоты; метиламиноклевулината; эфпроксирала; талапорфина; темопорфина; вертепорфина; альвоцидиба; селициклиба; палбоциклиба; бортезомиба; карфизомиба; анагелида; масопрокола; олапариба; белиностата; панобиноностата; ромидеписина; вориностата; идегалисиба; атрасентана; бексаротена; тестолактона; амсакрина; трабектедина; алитретиноина; третиноина; демеколцина; элсамитруцина;
40 этоглуцида; лонидамина; лукантона; митогуазона; митотана; облимерсена; омацетаксина мепесукцината и эрибулина.

[0309] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из азатиоприна; микофеноловой кислоты; лефлуномида; терифлуномида; такролимуса; циклоспорина; пимекролимуса; абетимуса; гусперимуса; леналидомида; помалидомида;
45 талидомида; анакинры; сиролимуса; эверолимус; ридафоролимуса; темсиролимуса; умиролимуса; зотаролимуса; экулизумаба; адалимумаба; афелимомаба; цетролизумаба пэгола; голимумаба; инфликсимаба; нерелимомаба; меполизумаба; омализумаба; фаралимомаба; элсалимомаба; лебрикизумаба; устекинумаба; этанерцепта;

отеликсизумаба; теплизумаба; визилизумаба; кленоликсимаба; келиксимаба; занолимумаба; эфализумаба; эрлизумаба; обинутузумаба; ритуксимаба и окрелизумаба.

[0310] В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из пасколизумаба; гомиликсимаба; лумиликсимаба; тенеликсимаба; торализумаба; аселизумаба; галиксимаба; гавилимомаба; руплизумаба; белимумаба; блисибимода; ипилимумаба; тремелимумаба; берлитимумаба; лерделимумаба; метелимумаба; натализумаба; тоцилизумаба; одулимумаба; базиликсимаба; даклизумаба; инолимумаба; золимумаба; аторолимумаба; цеделизумаба; фотнолизумаба; маслимомаба; моролимумаба; пекселизумаба; реслизумаба; ровелизумаба; сиплизумаба; тализумаба; телимомаба; вапаликсимаба; вепалимомаба; абатацепта; белатацепта; пегсунерцепта; афлиберцепта; алефацепта и рилонацепта.

Схемы введения

[0311] Определения соединений формулы (II) идентичны изложенным выше. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0312] В некоторых вариантах реализации примерно от 1 мг до примерно 5 грамм соединения формулы (II) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации примерно от 2 мг до примерно 2 грамм соединения формулы (II) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации вводимое один раз в сутки количество соединения формулы (II) равно или примерно равно от 5 мг до 1 г; от 10 мг до 800 мг; от 20 мг до 600 мг; от 30 мг до 400 мг; от 40 мг до 200 мг; от 50 мг до 100 мг; или любое промежуточное количество.

[0313] В некоторых вариантах реализации примерно от 1 мг до примерно 5 грамм соединения формулы (II) вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации примерно от 2 мг до примерно 2 грамм соединения формулы (II) вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации вводимое один раз в неделю количество соединения формулы (II) равно или примерно равно от 5 мг до 1 г; от 10 мг до 800 мг; от 20 мг до 600 мг; от 30 мг до 400 мг; от 40 мг до 200 мг; от 50 мг до 100 мг; или любое промежуточное количество.

[0314] В некоторых вариантах реализации примерно от 1 мг до примерно 5 грамм соединения формулы (II) вводят каждый курс лечения. В некоторых вариантах реализации примерно от 2 мг до примерно 2 грамм соединения формулы (II) вводят каждый курс лечения. В некоторых вариантах реализации вводимое каждый курс лечения количество соединения формулы (II) равно или примерно равно от 5 мг до 1 г; от 10 мг до 800 мг; от 20 мг до 600 мг; от 30 мг до 400 мг; от 40 мг до 200 мг; от 50 мг до 100 мг; или любое промежуточное количество.

[0315] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) вводят по меньшей мере один раз в сутки; два раза в сутки; три раза в сутки; или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) вводят по меньшей мере один раз в неделю; два раза в неделю; три раза в неделю; или четыре раза в неделю. В некоторых вариантах реализации каждый курс лечения длится 1 сутки; 2 суток; 3 суток; 4 суток; 5 суток; 6 суток; 7 суток; 8 суток; 9 суток; 10 суток; 11 суток; 12 суток; 13 суток; 14 суток, или любое промежуточное значение времени. В некоторых вариантах реализации в каждом курсе лечения есть по меньшей мере 1 сутки; 2 суток; 3 суток; 4 суток; 5 суток; 6 суток; 7 суток; 8 суток; 9 суток; 10 суток; 11 суток; 12 суток; 13 суток; или 14 суток, между введениями соединения формулы (II).

[0316] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) вводится

внутривенно в течение примерно 10 минут; примерно 20 минут; примерно 30 минут; примерно 1 ч; примерно 1,5 ч; примерно 2 ч; примерно 2,5 ч; примерно 3 ч; примерно 3,5 ч; примерно 4 ч, или любого промежуточного значения времени. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId) или (IIe), или его фармацевтически приемлемую соль.

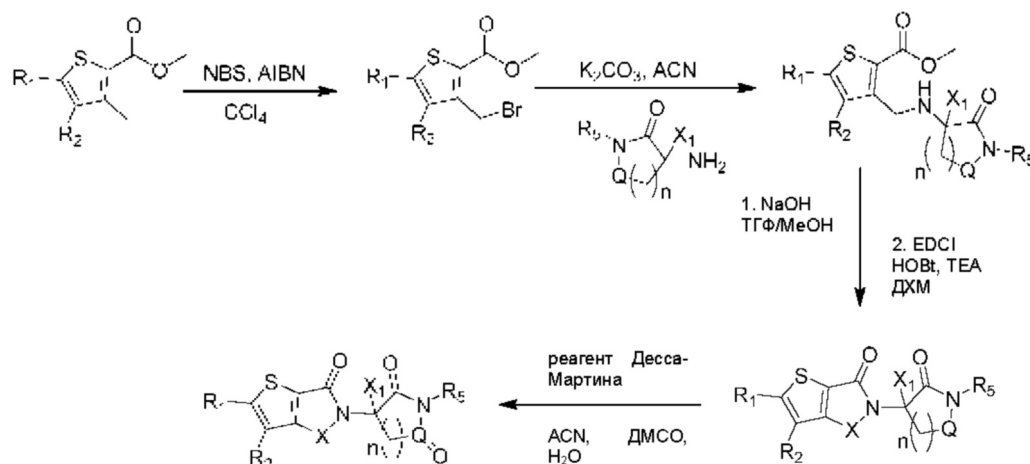
ПРИМЕРЫ

[0317] Дополнительные варианты реализации изложены более подробно в следующих примерах, которые никаким образом не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

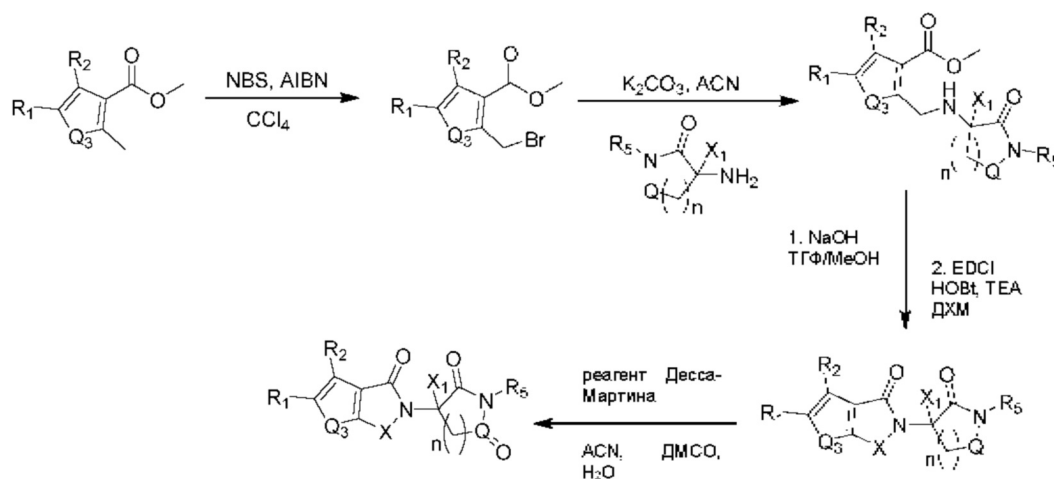
[0318] Определение строения соединения, изложенное в настоящем описании, выполнено с помощью ЯМР спектрометров Bruker AV-500 и DRX-500 и масс-спектрометра Perkin Elmer PE-SCIEX API-150.

Способы получения

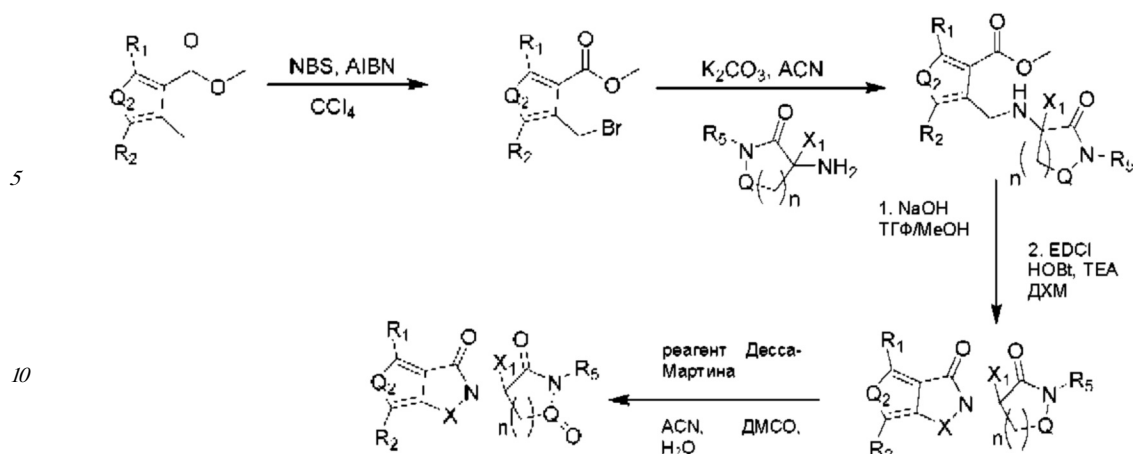
[0319] Типовая схема 1



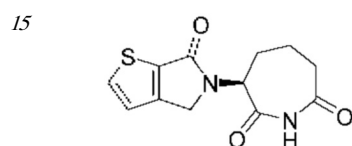
[0320] Типовая схема 2



[0321] Типовая Схема 3



[0322] Соединение 1: (S)-3-(6-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион



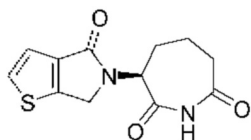
[0323] Метил-3-метилтиофен-2-карбоксилат (1,5 г, 9,60 ммоль) растворяли в CCl_4 (45 мл). Добавляли NBS (1,7 г, 9,55 ммоль), а затем AIBN (0,5 мл, 12% в ацетоне). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч, затем обрабатывали, получая метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (2,15 г, 97%). МС ($M+Na$) 258,1

[0324] Метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (1,0 г, 4,25 ммоль) растворяли в ACN (12 мл), а затем добавляли (S)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (0,700 г, 4,25 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. При последующей обработке реакционную смесь очищали на силикагеле (ЭА/МеОН; 90:10), получая метил-(S)-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (0,300 г, 25%). ($M+1$) 283,3.

[0325] Метил-(S)-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (0,300 г, 1,06 ммоль) растворяли в ТГФ и МеОН. Добавляли 1 М раствор NaOH и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч с последующим окислением 1 N HCl и выпариванием до сухого остатка. Добавляли ДХМ (15 мл), а затем - HOBT (0,244 г, 1,59 ммоль), EDCI (0,303 г, 1,59 ммоль) и триметиламин (0,321 г, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем обрабатывали, получая (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4,5-дигидро-6Н-тиено[2,3-с]пиррол-6-он (0,180 г, 35%). ($M+1$) 251,3.

[0326] (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4,5-дигидро-6Н-тиено[2,3-с]пиррол-6-он (0,078 г, 0,312 ммоль) суспендировали в ACN с влажным ДМСО. Добавляли реагент Десса-Мартина (0,27 г, 0,636 ммоль, 2,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали. Полученное масло очищали на силикагеле (ЭА/гексан; от 1:1 до 100% ЭА), получая (S)-3-(6-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион (0,020 г, 20%). ($M+1$) 265,3. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,6 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,13 (q, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

[0327] Соединение 2: (S)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион



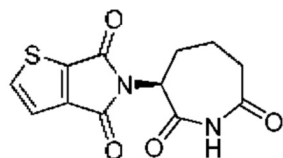
[0328] Метил-2-метилтиофен-3-карбоксилат (0,915 г, 5,86 ммоль) растворяли в CCl_4 (30 мл). Добавляли NBS (1,04 г, 5,86 ммоль), а затем AIBN (0,4 мл, 12% в ацетоне). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч, а затем обрабатывали, получая метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,35 г, 98%). МС (M+1) 236,1.

[0329] Метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,32 г, 5,62 ммоль) растворяли в ACN (15 мл), а затем добавляли (S)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (0,870 г, 5,62 ммоль) и K_2CO_3 (2,6 г, 18,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем обрабатывали. Смесь очищали на силикагеле (ЭА/MeOH; 90:10), получая метил-(S)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 37%). (M+1) 283,3.

[0330] Метил-(S)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 1,97 ммоль) растворяли в ТГФ и MeOH, а затем добавляли 1 M NaOH (6 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 N HCl (6 мл), а затем выпаривали до сухого остатка. Добавляли ДХМ (35 мл), а затем - HOBt (0,452 г, 2,96 ммоль), EDCI (0,564 г, 2,96 ммоль) и триметиламин (0,795 г, 7,88 ммоль) и при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали ДХМ и насыщенным NaHCO_3 для получения (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-она (0,465 г, 94%). (M+1) 251,3

[0331] (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,300 г, 1,20 ммоль) суспендировали в ACN (12 мл) с 20-ю каплями влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (1,07 г, 2,52 ммоль, 2,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл насыщенного раствора натрия тиосульфата и затем перемешивали в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водным раствором натрия тиосульфата/ NaHCO_3 (1:1 смесь) и соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА/Гексаны; от 1:1 до 100% ЭА), получая (S)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион (0,068 г, 22%) в виде твердого вещества белого цвета. (M+1) 265,3. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

[0332] Соединение 3: (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4,6(5H)-дион

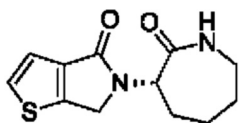


[0333] Тиено[2,3-с]фуран-4,6-дион (0,305 г, 1,98 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (7 мл), добавляли NaOAc (0,163 г, 1,98 ммоль) и (S)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (0,325 г, 1,98 ммоль), затем смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный твердый остаток, который перемешивали с водой в течение 3 ч. После фильтрации и высушивания получали (S)-2-((2-оксоазепан-3-ил)карбамоил)тиофен-3-карбоновая кислота (0,140 г, 25%). МС (M+

1) 283,3.

[0334] (S)-2-((2-оксоазепан-3-ил)карбамоил)тиофен-3-карбоновая кислота (0,140 г, 0,496 ммоль) суспендировали в ACN (1 мл) вместе с карбонилдиимидазолом (0,170 г, 1,04 ммоль), а затем перемешивали в течение 72 ч. Остаток суспендировали в ACN
5 вместе с влажным ДМСО. Добавляли реагент Десса-Мартина (0,54 г, 1,27 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали. Неочищенное соединение растирали вместе с ЭА, получая (S)-5-(2,7-диоксазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,020 г, 15%) в виде
10 твердого вещества песочно-коричневого цвета. (M+Na) 301,2. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,8 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

[0335] Соединение 4: (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4-он

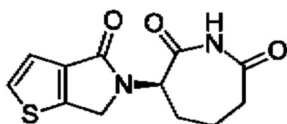


[0336] Метил-2-метилтиофен-3-карбоксилат(0,915 г, 5,86 ммоль) растворяли в CCl₄ (30 мл), затем добавляли NBS (1,04 г, 5,86 ммоль) и AIBN (0,4 мл, 12% в ацетоне). Смесь
20 нагревали при 80°C в течение 18 ч, а затем обрабатывали, получая метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,35 г, 98%). МС (M+1) 236,1.

[0337] Метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,32 г, 5,62 ммоль) растворяли в ACN (15 мл), затем добавляли (S)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (0,870 г, 5,62 ммоль) и K₂CO₃ (2,6 г, 18,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре
25 в течение 20 ч, обрабатывали и очищали на силикагеле (ЭА/MeOH; 90:10), получая метил-(S)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 37%). (M+1) 283,3.

[0338] Метил-(S)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 1,97 ммоль) растворяли в ТГФ и MeOH, добавляли 1 М раствор NaOH (6 мл) и
30 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 N HCl (6 мл), а затем выпаривали до сухого остатка. Добавляли ДХМ (35 мл), затем - HOBt (0,452 г, 2,96 ммоль), EDCI (0,564 г, 2,96 ммоль) и триметиламин (0,795 г, 7,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре
35 в течение 18 ч, затем обрабатывали, получая (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,465 г, 94%). (M+1) 251,3

[0339] Соединение 5: (R)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион



[0340] Метил-2-метилтиофен-3-карбоксилат(0,915 г, 5,86 ммоль) растворяли в CCl₄ (30 мл), добавляли NBS (1,04 г, 5,86 ммоль) и AIBN (0,4 мл, 12% в ацетоне) и полученную
45 смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Затем обрабатывали, получая метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,35 г, 98%). МС (M+1) 236,1.

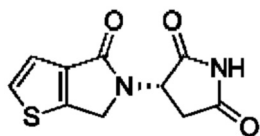
[0341] Метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,32 г, 5,62 ммоль) растворяли в ACN (15 мл) и добавляли (R)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (0,870 г, 5,62 ммоль)

и K_2CO_3 (2,6 г, 18,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем обрабатывали и очищали на силикагеле (ЭА/MeOH; 90:10), получая метил-(R)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 37%). (M+1) 283,3.

[0342] Метил-(R)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,557 г, 1,97 ммоль) растворяли в ТГФ и MeOH, и 1 М NaOH добавляли (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем подкисляли 1 N HCl (6 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Добавляли ДХМ (35 мл), затем - HOBT (0,452 г, 2,96 ммоль), EDCI (0,564 г, 2,96 ммоль) и триметиламин (0,795 г, 7,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали ДХМ и насыщенным $NaHCO_3$, получая (R)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,465 г, 94%). (M+1) 251,3

[0343] (R)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,300 г, 1,20 ммоль) суспендировали в ACN (12 мл) вместе с 20-ю каплями влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (1,07 г, 2,52 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл насыщенного водного раствора натрий тиосульфата. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. раствором натрий тиосульфата / $NaHCO_3$ (смесь 1:1) и соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА/Гексаны; от 1:1 до 100% ЭА), получая (R)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион (0,068 г, 22%) в виде твердого вещества белого цвета. (M+1) 265,3. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

[0344] Соединение 6: (S)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)пирролидин-2,5-дион



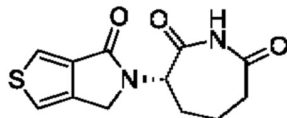
[0345] Метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,30 г, 5,62 ммоль) растворяли в ACN (15 мл), а затем добавляли (S)-3-аминопирролидин-2-он (0,760 г, 5,62 ммоль) и K_2CO_3 (2,6 г, 18,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь обрабатывали ДХМ и насыщенным Na_2CO_3 и очищали на силикагеле (ЭА/MeOH; 90:10), получая метил-(S)-2-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,281 г, 20%). (M+1) 254,3

[0346] Метил-(S)-2-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,281 г, 1,10 ммоль) растворяли в ТГФ и MeOH и добавляли 1 М раствор NaOH (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем подкисляли 1 N HCl (6 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Добавляли ДХМ (20 мл), а затем - HOBT (0,253 г, 1,63 ммоль), EDCI (0,315 г, 1,63 ммоль) и триметиламин (0,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и обрабатывали, получая (S)-5-(2-оксопирролидин-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,079 г, 32%). (M+1) 222,2.

[0347] (S)-5-(2-оксопирролидин-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,078 г, 0,351 ммоль) суспендировали в ACN (4 мл) и влажном ДМСО. Добавляли реагент Десса-Мартина (0,313 г, 2,1 экв.), перемешивали полученную смесь при 80°C в течение

18 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали. Неочищенную смесь очищали на силикагеле (ЭА/Гексаны; от 1:1 до 100% ЭА), получая (S)-3-(4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)пирролидин-2,5-дион (0,006 г, 7%) в виде твердого вещества белого цвета. (M+1) 236,3. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,4 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,56 (q, 2H), 2,93 (m, 3H).

[0348] Соединение 7: (S)-3-(4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион



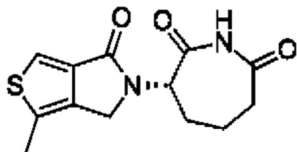
[0349] Метил-4-метилтиофен-3-карбоксилат (1,50 г, 9,60 ммоль) растворяли в CCl₄ (40 мл) и добавляли NBS (1,79 г, 10,1 ммоль) и дибензоилпероксид (0,232 г, 0,1 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч и обрабатывали, получая метил-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (2,2 г, 100%). МС (M+1) 236,1.

[0350] Метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (2,2 г, 9,36 ммоль) растворяли в ACN (100 мл) и добавляли (S)-3-аминоазепан-2-он гидрохлорид (1,53 г, 9,36 ммоль) и K₂CO₃ (3,86 г, 27,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем обрабатывали и очищали на силикагеле (ЕА/МеОН; 90:10), получая метил-(S)-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,308 г, 11%). (M+1) 283,3.

[0351] Метил-(S)-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,310 г, 1,09 ммоль) растворяли в МеОН (10 мл) и добавляли 1 М раствор NaOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем подкисляли 1 N HCl (6 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Добавляли ДХМ (20 мл), а затем - НОВт (0,253 г, 1,65 ммоль), EDCI (0,317 г, 1,65 ммоль) и триметиламин (0,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем обрабатывали, получая (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,230 г, 84%). (M+1) 251,3.

[0352] (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,230 г, 0,920 ммоль) суспендировали в ACN (10 мл) вместе с влажным ДМСО. Добавляли реагент Десса-Мартина (0,819 г, 2,1 экв.), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали. Неочищенную смесь очищали на силикагеле (ЭА/Гексаны; от 1:1 до 100% ЭА), получая (S)-3-(4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион (0,028 г, 12%) в виде твердого вещества белого цвета. (M+1) 265,3. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

[0353] Соединение 8: (S)-3-(1-метил-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион



[0354] Метил-4-метилтиофен-3-карбоксилат (3,62 г, 23,2 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (60 мл), добавляли NBS (4,33 г, 24,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь обрабатывали, фильтровали и сушили, получая метил-5-бром-4-метилтиофен-3-карбоксилат (4,45 г,

82%). МС (M+Na) 258,1.

[0355] Метил-5-бром-4-метилтиофен-3-карбоксилат (2,16 г, 9,19 ммоль) растворяли в CCl_4 (60 мл) и добавляли NBS (1,72 г, 9,66 ммоль) и дибензоилпероксид (0,1 экв.).

Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч и обрабатывали, получая метил-5-бром-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (2,55 г, 89%). МС (M+Na) 337,1.

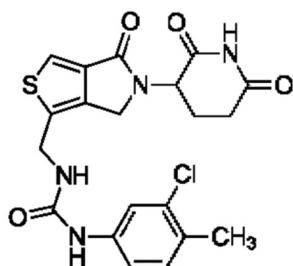
[0356] (S)-3-Аминоазепан-2-он (1,1 г, 8,59 ммоль) перемешивали в ACN (40 мл) и добавляли K_2CO_3 (1,35 г, 9,76 ммоль) с последующим добавлением по каплям метил-5-бром-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилата (2,55 г, 8,12 ммоль), растворенного в 40 мл ACN и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Далее обрабатывали, очищая неочищенную смесь на силикагеле (ЭА/MeOH; 90:10) и получая метил-(S)-5-бром-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,84 г, 30%). (M+1) 362,3.

[0357] Метил(S)-5-бром-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (0,84 г, 1,06 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и добавляли 1 М раствор NaOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем подкисляли 1 N HCl (8 мл), и удаляли растворитель при пониженном давлении. Добавляли ДХМ (40 мл), а затем - HOBt (0,531 г, 3,47 ммоль), EDCI (0,667 г, 3,47 ммоль) и триметиламин (0,98 г, 9,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и затем обрабатывали, получая (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,740 г, 97%). (M+1) 330,3.

[0358] (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,320 г, 0,973 ммоль) суспендировали в диоксане (9 мл), воде (3 мл) и метилбороновой кислоте (0,160 г, 2,67 ммоль), добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,112 г, 0,097 ммоль) и цезия карбонат (0,96 г, 2,94 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Обрабатывали и очищали на силикагеле, получая (S)-1-метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,103 г, 40%). (M+Na) 352,2.

[0359] (S)-1-метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,13 г, 0,492 ммоль) суспендировали в ACN (6 мл) с влажным ДМСО и добавляли реагент Десса-Мартина (0,438 г, 1,032 ммоль, 2,1 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали. Неочищенную смесь очищали на силикагеле (ЭА/Гексаны; от 1:1 до 100% ЭА), получая (S)-3-(1-метил-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион (0,033 г, 24%) в виде желтого твердого вещества. (M+23) 301,2. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,13 (q, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

[0360] Соединение 9: 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина.



[0361] К раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,26 г, 7,67 ммоль) в ДМФА (60 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,62 г, 15,98 ммоль), а затем метил-5-бром-4-

(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (2,0 г, 6,39 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали, получая остаток, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 10% до 100%), получая метил-5-бром-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат в виде твердого вещества пурпурного цвета (977 мг, 42,5%). МС (ИЭР) $m/z=361$ $[M+H]^+$.

[0362] К раствору метил-5-бром-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)-тиофен-3-карбоксилата (892 мг, 2,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли NaOH (1N, 6 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли HCl (1N) до достижения pH 3-4. Смесь концентрировали, получая смесь 5-бром-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты и NaCl в виде твердого вещества белого цвета (858 мг). Добавляли ДМФА (20 мл) к смеси и охлаждали до 0°C. К полученной смеси добавляли НАТУ (1,41 г, 3,72 ммоль) и пиридин (588,5 мг, 7,44 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Дополнительно добавляли НАТУ (1,41 г, 3,72 ммоль) и пиридин (588,5 мг, 7,44 ммоль) к смеси и перемешивали при 40°C в течение 2-х суток. Затем смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 10% до 90%), получая 3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион в виде твердого вещества белого цвета (415 мг, 55,0%). МС (ИЭР) $m/z=329$ $[M+H]^+$.

[0363] К раствору 3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (370 мг, 1,128 ммоль) в безводном ДМФА (11 мл) добавляли $Pd_2(ДБА)_3$ (107,2 мг, 0,1128 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) (133,6 мг, 0,2482 ммоль) и $Zn(CN)_2$ (145,7 мг, 1,241 ммоль). Смесь нагревали до 150°C в течение 1 ч с помощью микроволн. Смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 20% до 100%), получая 5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрил в виде твердого вещества песочно-коричневого цвета (88 мг, 45,9%). МС (ИЭР) $m/z=276$ $[M+H]^+$.

[0364] К раствору 5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрила (88 мг, 0,32 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли никель Ренея (50 мг) и Wos_2O (83,7 мг, 0,384 ммоль). Суспензию дегазировали под вакуумом и дважды продували водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 10% до 100%), получая трет-бутил-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамат в виде твердого вещества песочно-коричневого цвета (32 мг, 26,4%). МС (ИЭР) $m/z=380$ $[M+H]^+$.

[0365] К раствору трет-бутил-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (32 мг, 0,08443 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Водную фазу концентрировали, получая соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и ТФУ в виде твердого вещества желтого цвета (23,5 мг, 100%). МС (ИЭР) $m/z=280$ $[M+H]^+$.

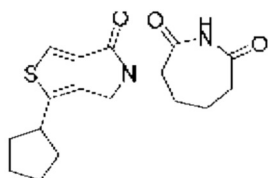
[0366] К соли 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и ТФУ (8) (23,5 мг, 0,084 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли ТЕА (21,4 мг, 0,211 ммоль) с последующим добавлением 2-хлор-4-изоцианато-

1-метилбензола (9) (17 мг, 0,1013 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его MeOH в ДХМ (от 0% до 10%), получая 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)

мочевину в виде твердого вещества белого цвета (19,3 мг, выход: 51,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,20-7,13 (m, 2 H), 6,84 (t, J=6,0, 1 H), 5,04-5,0 (m, 1 H), 4,43 (d, J=5,6, 2 H), 4,28 (dd, J=15,2, 42,8, 2 H), 2,94-2,85 (m, 1 H), 2,61 (s, 1 H), 2,35-2,29 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,02-1,99 (m, 1 H). МС

(ИЭР) $m/z=447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0367] Соединение 10: (S)-3-(1-Циклопентил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион



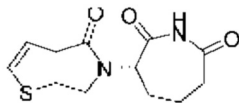
[0368] К раствору (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (250 мг, 0,7622 ммоль) в толуоле/вода (10 мл/1 мл) добавляли циклопент-1-ен-1-илбороновую кислоту (128 мг, 1,143 ммоль) и K_2CO_3 (263 мг, 1,906 ммоль). Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (112 мг, 0,152 ммоль), продувая N_2 . Суспензию нагревали до 100°C , перемешивали в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и экстрагировали ДХМ (x 2). Органический слой концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 0% до 10%), получая (S)-1-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (145 мг, 60,2%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) $m/z=317$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0369] К раствору (S)-1-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (145 мг, 0,4589 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли Pd/C (80 мг). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая (S)-1-циклопентил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (136 мг, 93,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) $m/z=319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0370] К раствору (S)-1-циклопентил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (136 мг, 0,4277 ммоль) во фторбензоле (4 мл) с 0,4 мл влажного диметилсульфоксида при 0°C добавляли реагент Десса-Мартина (544,2 мг, 1,283 ммоль). Суспензию нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл насыщенного натрий тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь подвергали экстракции ДХМ (15 мл x 2) и объединенные экстракты промывали 10% водн. раствором натрий тиосульфата/водн. NaHCO_3 (смесь 1:1) (20 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью ПТСХ (ЭА), получая (S)-3-(1-циклопентил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион (5,2 мг, 3,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 5,14

(d, J=12,8 Гц, 1 H), 4,42-4,34 (m, 2 H), 3,28-3,26 (m, 2 H), 2,60 (s, 1 H), 2,23-2,00 (m, 5 H), 1,77 (s, 2 H), 1,64-1,62 (m, 5 H). МС (ИЭР) m/z 333 [M+H]⁺.

[0371] Соединение 11: (S)-3-(2-Метил-4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион



[0372] Метил-2-метилтиофен-3-карбоксилат (4,62 г, 29,6 ммоль) растворяли в ДМФА (23 мл) и АсОН (15 мл). Добавляли N-бромсукцинимид (5,54 г, 29,6 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь упаривали до сухого состояния, затем растворяли в ЭА и промывали насыщенным водн. NaHCO₃, получая метил-5-бром-2-метилтиофен-3-карбоксилат (4,90 г, 70%) в виде маслянистой жидкости оранжевого цвета. МС (M+1) 236,1.

[0373] 5-Бром-2-метилтиофен-3-карбоксилат (4,90 г, 20,8 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (75 мл). Добавляли N-бромсукцинимид (3,90 г, 20,9 ммоль) с последующим добавлением дибензоилпероксида (0,1 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ДХМ и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали, получая метил-5-бром-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (5,49 г, 84%). МС (M+1) 315,1.

[0374] (S)-3-Аминоазепан-2-он гидрохлорид (2,9 г, 17,7 ммоль) перемешивали в ACN (75 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (8,00 г, 57,9 ммоль). По каплям добавляли метил-5-бром-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (5,49 г, 17,5 ммоль), растворенный в 75 мл ACN, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли ЭА. Раствор промывали насыщ. водн. NaHCO₃. Органический слой сушили под вакуумом, а затем растирали вместе с ЭА, получая метил-(S)-5-бром-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (2,97 г, 47%). МС (M+1) 362,3.

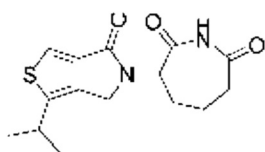
[0375] Метил-(S)-5-бром-2-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (2,97 г, 8,22 ммоль) растворяли в MeOH (90 мл). Добавляли 1 М раствор NaOH (28 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 N HCl (28 мл), а затем упаривали до твердого вещества. Добавляли ДХМ (140 мл), затем - HOBT (1,67 г, 12,4 ммоль), EDCI (2,37 г, 12,4 ммоль) и триметиламин (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакцию смесь обрабатывали ДХМ и насыщ. водн. NaHCO₃, получая (S)-2-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (2,70 г, 100%). МС (M+1) 330,3.

[0376] (S)-2-Бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,600 г, 1,82 ммоль) суспендировали в диоксане (17 мл) и воде (6 мл) с последующим добавлением метилбороновой кислоты (0,300 г, 5,00 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,210 г, 0,182 ммоль) и цезий карбоната (1,80 г, 5,51 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем нагревали при 90°C в течение 18 ч. Далее реакцию смесь обрабатывали ЭА и водой, а затем очищали на силикагеле, получая (S)-2-метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,180 г, 37%). МС (M+1) 265,3.

[0377] (S)-2-Метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,18 г, 0,682 ммоль) суспендировали в ACN (9 мл) с 12 каплями влажного ДМСО

(приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (0,607 г, 1,43 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл насыщенного раствора натрий тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO_3 (смесь 1:1), а затем соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА), получая (S)-3-(2-метил-4-оксо-4,6-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион (0,050 г, 40%) в виде твердого вещества почти белого цвета. МС (М+23) 301,2. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,6 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,12 (q, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

[0378] Соединение 12: (S)-3-(1-Изопропил-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион

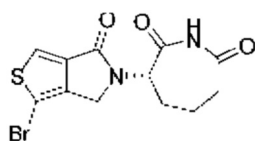


[0379] (S)-1-Бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,430 г, 1,31 ммоль) суспендировали в диоксане (12 мл) и воде (4 мл) с последующим добавлением сложного эфира изопропенилбороновой кислоты и пинакола (0,550 г, 2,62 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,150 г, 0,130 ммоль) и цезия карбоната (1,29 г, 3,95 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли ЭА и воду. Органическую фазу концентрировали и очищали на силикагеле, получая (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-1-(проп-1-ен-2-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,236 г, 62%). МС (М+1) 291,3.

[0380] (S)-5-(2-Оксоазепан-3-ил)-1-(проп-1-ен-2-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,227 г, 0,783 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) с последующим добавлением каталитического количества Pd-C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а затем концентрировали, получая (S)-1-изопропил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,215 г, 94%).

[0381] (S)-1-Изопропил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (0,214 г, 0,732 ммоль) суспендировали в ACN (11 мл) с 14 каплями влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (0,653 г, 1,53 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл насыщенного раствора натрий тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO_3 (смесь 1:1), затем соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА), получая (S)-3-(1-изопропил-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион (0,023 г, 10%) в виде твердого вещества почти белого цвета. МС (М+23) 329,3.

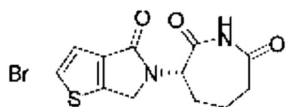
[0382] Соединение 13: (S)-3-(1-Бром-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион



[0383] (S)-1-Бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он

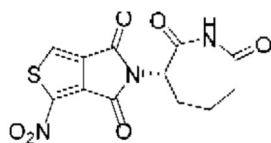
(0,15 г, 0,456 ммоль) суспендировали в ACN (6 мл) с 8 каплями влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (0,406 г, 0,957 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл насыщенного раствора натрий тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO₃ (смесь 1:1), затем соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА), получая (S)-3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион (0,013 г, 8%) в виде твердого вещества почти белого цвета. МС (М+1) 344,2. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

[0384] Соединение 14: (S)-3-(2-Бром-4-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион



[0385] (S)-2-Бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4-он (0,30 г, 0,912 ммоль) суспендировали в ACN (12 мл) с 16 каплями влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (0,812 г, 1,91 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл насыщенного раствора натрий тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO₃ (смесь 1:1), затем соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА) (S)-3-(2-бром-4-оксо-4,6-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил)азепан-2,7-дион (0,035 г, 12%) в виде твердого вещества почти белого цвета. МС (М+1) 344,2. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

[0386] Соединение 15: (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-1-нитро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион

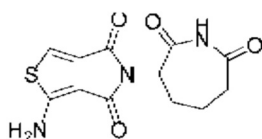


[0387] 1Н,3Н-Тиено[3,4-с]фуран-1,3-дион (2,48 г, 16,1 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл) с последующим добавлением (S)-3-аминоазепан-2-она HCl (2,64 г, 16,1 ммоль) и триметиламина (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли карбонилдиимидазол (3,13 г, 19,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 64°C в течение 2 ч. Затем стандартно обрабатывали ДХМ и водой, получая (S)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (3,78 г, 89%). МС (М+1) 265,3.

[0388] (S)-5-(2-Оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (1,38 г, 5,22 ммоль) растворяли в 6 мл серной кислоты. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением дымящей азотной кислоты (3 мл), растворенной в серной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем вливали в 200 мл водоледяной смеси. Получаемое твердое вещество фильтровали и промывали водой, получая (S)-1-нитро-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,485 г, 30%). МС (М+1) 310,2.

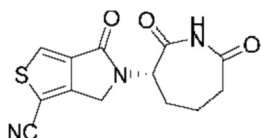
[0389] (S)-1-Нитро-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,485 г, 1,57 ммоль) суспендировали в ACN (25 мл) с 31 каплей влажного ДМСО (приготовленного добавлением 2 капель воды в 10 мл ДМСО). Добавляли реагент Десса-Мартина (1,40 г, 3,30 ммоль, 2,1 экв.) и перемешивали смесь при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл насыщенного раствора натрия тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь вливали в ДХМ и промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO₃ (смесь 1:1), затем соевым раствором. Соединение очищали на силикагеле (ЭА), получая (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-1-нитро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,150 г, 30%). МС (М+1) 324,3.

[0390] Соединение 16: (S)-1-Амино-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион



[0391] (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-1-нитро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,018 г, 0,056 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) с последующим добавлением каталитического количества платины 1% и ванадия 2% на активированном угле (порошок 50-70% влажности). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч, а затем фильтровали через целит. Растворитель выпаривали, получая (S)-1-амино-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (0,010 г, 70% чистоты). МС (М+1) 294,3.

[0392] Соединение 17: (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрил



[0393] К раствору метил-4-метилтиофен-3-карбоксилата (20,0 г, 128,1 ммоль) в ДМФА (250 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (23,9 г, 134,2 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водоледяной смесью и перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь фильтровали, осадок промывали водой и сушили под вакуумом, получая метил-5-бром-4-метилтиофен-3-карбоксилат (28,1 г, 93,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0394] К раствору метил-5-бром-4-метилтиофен-3-карбоксилата (28,1 г, 120,1 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (25,6 г, 143,8 ммоль) и дибензоилпероксид (ВРО) (2,9 г, 11,9 ммоль). Смесь нагревали до 85°C в течение 5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 0% до 6%), получая метил-5-бром-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (26,3 г, 70,1%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0395] К раствору (S)-3-аминоазепан-2-он (5,75 г, 44,94 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 0°C добавляли ТЕА (7,61 г, 74,91 ммоль) и метил-5-бром-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (11,68 г, 37,45 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 0% до 100%), получая метил-(S)-5-бром-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (9,21 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. МС

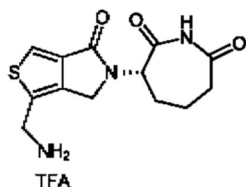
(ИЭР) $m/z=361$ $[M+H]^+$.

[0396] К раствору метил-(S)-5-бром-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (9,2 г, 25,5 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли триметилалюминий (153 мл, 1 М в толуоле) при 0°C. В смесь добавляли по каплям при 0°C насыщенный раствор аммоний хлорида (20 мл), а затем смесь подвергали экстракции ДХМ (200 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (1:1), получая (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (7,04 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) $m/z=329, 331$ $[M+H]^+$.

[0397] К раствору (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (1,1 г, 3,35 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли цианид цинка (394 мг, 3,69 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [Pd₂(dba)₃] (323 мг, 0,34 ммоль) и 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен [dppf] (396 мг, 0,74 ммоль). Смесь нагревали до 150°C в течение 1 ч с помощью микроволн. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле, промывая ЭА: MeOH (от 0% до 10%), получая (S)-4-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрил (700 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) $m/z=276$ $[M+H]^+$.

[0398] К раствору (S)-4-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрила (5,2 г, 18,9 ммоль) в ACN (120 мл) и влажном диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (19,9 г, 47,3 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор натрия тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь подвергали экстракции ДХМ (150 мл × 2) и объединенный раствор промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. NaHCO₃ (смесь 1:1) (200 мл), а затем соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Продукт очищали на силикагеле, промывая его ДХМ/MeOH (30:1), получая (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрил (3,3 г, 61,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) $m/z=290$ $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 5,18-5,15 (m, 1 H), 4,64(dd, J=18,8, 38,8, 2 H), 3,07-3,02 (m, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 2,45 (s, 1 H), 2,10-2,01 (m, 2 H), 1,82 (s, 1 H).

[0399] Соединение 18: соль (S)-3-(1-(Аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты

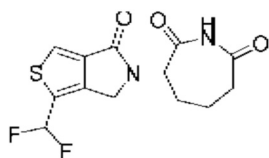


[0400] К раствору (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-карбонитрила (3,3 г, 11,42 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ди-т-бутил-дикарбонат (Вос)₂O (4,78 г, 22,84 ммоль), никель Ренея (1 г). Затем суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 10 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт. Остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 20% до 100%), получая трет-

бутил-(S)-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамат (2,57 г, 57,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 394 $[M+H]^+$.

[0401] К раствору трет-бутил-(S)-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (35 мг, 0,08906 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя, остаток растворяли в воде. Смесь подвергали экстракции ДХМ. Водную фазу лиофилизировали, получая соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (10,8 мг) в виде твердого вещества песочно-коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,77 (s, 1 H), 8,26 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 5,20-5,16 (m, 1 H), 4,48(dd, $J=14,0$, 18,8, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,11-3,04 (m, 1 H), 2,59 (s, 1 H), 2,18-1,99 (m, 3 H), 1,85-1,81 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z 294 $[M+H]^+$.

[0402] Соединение 19: (S)-3-(1-(Дифторметил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-дион



[0403] К раствору метил-5-бром-4-метилтиофен-3-карбоксилата (3,0 г, 12,8 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли цианид цинка (4,51 г, 38,4 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) $[Pd_2(dba)_3]$ (580 мг, 0,60 ммоль), 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен $[dppf]$ (760 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч в микроволновой печи в атмосфере N_2 . Суспензию фильтровали и концентрировали под вакуумом для получения неочищенного продукта, который очищали на силикагеле, промывая его (петролейный эфир/ЭА = от 50/1 до 20/1), получая метил-5-циано-4-метилтиофен-3-карбоксилат (1,20 г, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 182,0 $[M+H]^+$.

[0404] К раствору метил-5-циано-4-метилтиофен-3-карбоксилата (900 мг, 4,97 ммоль) и натрий гипофосфита в смеси вода/пиридин/ $AcOH=1/2/1$ (5mL /10 мл/5 мл) добавляли никель Ренея (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом и добавляли воду, затем смесь подвергали экстракции ДХМ (100 мл $\times$ 2), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА=100/1-80/1-60/1, получая метил-5-формил-4-метилтиофен-3-карбоксилат (410 мг, 44%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 185,0 $[M+H]^+$.

[0405] Метил-5-формил-4-метилтиофен-3-карбоксилат (410 мг, 2,23 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (DAST) (1,8 г, 11,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили $NaCO_3$ (водн.) при 0°C, затем смесь

подвергали экстракции ДХМ, промывали солевым раствором (120 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА=100/1-80/1-70/1, получая метил-5-(дифторметил)-4-метилтиофен-3-карбоксилат (340 мг, 74%)

5 в виде маслянистой жидкости красного цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 6,91 (t, $J=55,5$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

[0406] К раствору метил-5-(дифторметил)-4-метилтиофен-3-карбоксилата (340 мг, 1,65 ммоль) в тетрахлориде углерода (6 мл) добавляли при комнатной температуре N-бромсукцинимид (NBS) (440 мг, 2,47 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (AIBN) (172 мг, 0,66 ммоль). Суспензию перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом для получения неочищенного метил-4-(бромметил)-5-(дифторметил)тиофен-3-карбоксилата (540 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 6,91 (t, $J=55,5$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

[0407] К раствору метил-4-(бромметил)-5-(дифторметил)тиофен-3-карбоксилата (540 мг, 1,65 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (333 мг, 3,3 ммоль) и (S)-3-аминоазепан-2-он (253 мг, 1,98 ммоль). Смесью перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом для получения неочищенного продукта, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА=2/1, а затем - ДХМ/MeOH=50/1 для получения метил-(S)-5-(дифторметил)-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил) тиофен-3-карбоксилата (310 мг, 56%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 333,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

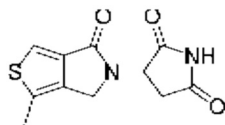
[0408] Триметилалюминий (4,8 мл, 9,6 ммоль) добавляли к раствору (S)-5-(дифторметил)-4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (310 мг, 0,96 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C. Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Смесью гасили хлоридом аммония (водн.) при 0°C, затем смесь подвергали экстракции ДХМ (80 мл $\times$ 2), промывали солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом для получения неочищенного продукта, который очищали на силикагеле (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 50/1), получая (S)-1-(дифторметил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (160 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1 H), 7,03 (t, $J=71,4$ Гц, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,31-5,12 (m, 1 H), 4,95 (d, $J=6,3$ Гц, 1 H), 4,37 (d, $J=16,2$ Гц, 1 H), 3,45-3,40 (m, 1 H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 2,17-2,11 (m, 1 H), 1,98-1,82 (m, 3 H), 1,74-1,61 (m, 1 H), 1,52-1,47 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z 301,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0409] К раствору (S)-1-(дифторметил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (160 мг, 0,53 ммоль) в смеси фторбензол/диметилсульфоксид (6 мл/0,6 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Десса-Мартина (564 мг, 1,33 ммоль). Смесью перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесью охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл насыщ. водн. раствор натрия тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесью подвергали экстракции ДХМ (30 мл $\times$ 2) и объединенный раствор промывали 10% водн. натрия тиосульфат/водн. NaHCO_3 (смесь 1:1) (50 мл), затем солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой-ЖХ, получая (S)-3-(1-(дифторметил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H) ил)азепан-2,7-дион (74 мг, 44%)

в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,32 (t, $J=55,6$ Гц, 1 H), 5,11-5,07 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 2,99 (t, $J=13,2$ Гц, 1 H), 2,42 (s, 1 H), 2,13 (s, 1 H), 2,04-1,93 (m, 2 H), 1,73 (s, 1 H). МС (ИЭР) m/z 315,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0410] Соединение 20: (S)-3-(1-Метил-4-оксо-4H-тиено[3,4-c]пиррол-5(6H)-ил)пирролидин-2,5-дион



[0411] К раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-аспарагина (2,0 г, 8,61 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 1-гидрокси-пирролидин-2,5-дион (HOSU) (988 мг, 8,61 ммоль) и дициклогексилкарбодиимид (DCC) (886 мг, 8,61 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли ЭА (40 мл). Твердое вещество фильтровали и фильтрат промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 10% до 60%), получая трет-бутил-(S)-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамат (775 мг, 42,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,18 (s, 1 H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 4,32-4,26 (m, 1 H), 2,87-2,82 (m, 1 H), 2,47-2,41 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

[0412] К раствору трет-бутил-(S)-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамата (675 мг, 3,153 ммоль) в ДХМ (26 мл) при 0°C добавляли ТФУ (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили под вакуумом, получая неочищенный (S)-3-аминопирролидин-2,5-дион (359,7 мг, 100%) в виде желтой маслянистой жидкости. МС (ИЭР) $m/z=115,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0413] К раствору (S)-3-аминопирролидин-2,5-диона (3) (359,7 мг, 3,153 ммоль) в ДМФА (26 мл) при 0°C добавляли метил-5-бром-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (820 мг, 2,63 ммоль) и TEA (664,6 мг, 6,568 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 10% до 100%), получая метил-(S)-5-бром-4-(((2,5-диоксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (584 мг, 64,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

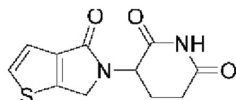
[0414] К раствору метил-(S)-5-бром-4-(((2,5-диоксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (450 мг, 1,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOH (1М, 3,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Кислотность смеси корректировали до $\text{pH}=5$ с помощью 2 N HCl, затем удаляли растворитель и остаток сушили под вакуумом, получая неочищенную (S)-5-бром-4-(((2,5-диоксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновую кислоту (432 мг, 100%), которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0415] К раствору (S)-5-бром-4-(((2,5-диоксопирролидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты (431 мг, 1,3 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (HATU) (988 мг, 2,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (419,3 мг, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали,

получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 30% до 50%), получая (S)-3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пирролидин-2,5-дион (238 мг, 58,3%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

[0416] К раствору (S)-3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пирролидин-2,5-диона (226 мг, 0,719 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (166 мг, 0,144 ммоль). Смесь дегазировали и продували дважды азотом. Затем добавляли тетраakis (трифенилфосфин)палладий ($Pd(PPh_3)_4$) (297,6 мг, 2,16 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (906,3 мг, 3,59 ммоль). Суспензию нагревали до 130°C и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью ПТСХ (петролейный эфир: ЕА=1:2), получая неочищенный продукт (45 мг), который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием от 5% до 95% АСН в 0,02% NH_4Ac на колонке C18, 4,6 × 50 мм, получая (S)-3-(1-метил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил) пирролидин-2,5-дион (5,1 мг, 2,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,23 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 5,12 (dd, J=6,4, 9,6 Гц, 1 H), 4,27 (dd, J=15,2, 108,8 Гц, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,39 (s, 3 H). МС (ИЭР) m/z =250,9 $[M+H]^+$.

[0417] Соединение 21: 3-(4-Оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион



[0418] К раствору метил-2-метилтиофен-3-карбоксилата (1,9 г, 12,16 ммоль) в тетрахлориде углерода (50 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (2,6 г, 14,6 ммоль). Смесь нагревали до 85°C в течение 5 минут и добавляли в смесь азодиизобутиронитрил (AIBN) (1,05 г, 6,08 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 0% до 10%), получая метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (660 мг, 23,5%) в виде желтой маслянистой жидкости.

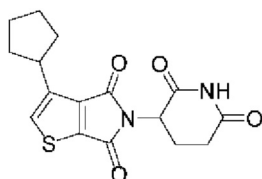
[0419] К раствору соли 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводородной кислоты (696,3 мг, 4,23 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли TEA (713,4 мг, 7,05 ммоль) и метил-2-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (660 мг, 2,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали на силикагеле, промывая его MeOH в ДХМ (от 0% до 10%), получая метил-2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (195 мг, 24,5%) в виде твердого вещества зеленого цвета. МС (ИЭР) m/z =283 $[M+H]^+$.

[0420] К раствору метил-2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (195 мг, 0,6914 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли NaOH (1 М, 1,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Корректировали кислотность смеси с помощью HCl (2 N) до pH 3~4. Затем смесь концентрировали, получая неочищенную 2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновую кислоту (185,3 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0421] К раствору 2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты (185,3 мг, 0,6914 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли 1-гидроксибензотриазол (HOBT) (143,1 мг, 1,037 ммоль), 3-(этилиминометилиденамино)-N,N-диметилпропан-1-амин, гидрохлорид (EDCI) (199,1 мг, 1,037 ммоль) и TEA (175 мг,

1,729 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом остаток разбавляли водой и экстрагировали ЭА (× 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием от 5% до 95% ACN в 0,02% NH₄Ac на колонке C18, 4,6×50 мм, получая 3-(4-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (7,5 мг, 4,3%) в виде твердого вещества песочно-коричневого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,97 (s, 1 H), 7,69 (d, J=4,4, 1 H), 7,24 (d, J=4,8, 1 H), 5,04-4,99 (m, 1 H), 4,56-4,43 (m, 2 H), 2,90-2,86 (m, 1 H), 2,62 (s, 1 H), 2,38-2,34 (m, 1 H), 2,03-1,99 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z=251 [M+H]⁺.

[0422] Соединение 22: 3-Циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4,6(5Н)-дион



[0423] Раствор 4-бром-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 18,25 ммоль) и водн. NaOH (3,75 N, 77,4 мл, 0,29 моль) нагревали до 80°C. Затем добавляли калий перманганат (10,6 г, 66,5 ммоль) порциями по 4,21 г к теплomu раствору в течение 2 ч. Полученную суспензию нагревали до температуры кипения в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали и промывали дважды 1 N NaOH и дважды водой. Раствор подкисляли до pH<3 с помощью концентрированной HCl, промывали дважды ДХМ и концентрировали до получения твердого остатка. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из воды, получая 4-бромтиофен-2,3-дикарбоновую кислоту (1,7 г, 30%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0424] К раствору 4-бромтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (1,7 г, 6,77 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) при 0°C добавляли тионила хлорид (681 мг, 5,72 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель. Остаток разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ЭА (40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (30 мл), соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир: ЭА (от 0% до 8%), получая диметил-4-бромтиофен-2,3-дикарбоксилат (1,15 г, 61%) в виде бесцветного масла.

[0425] К раствору диметил-4-бромтиофен-2,3-дикарбоксилата (1,15 г, 4,12 ммоль) в смеси толуол/вода (40 мл/4 мл) добавляли 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,65 г, 9,81 ммоль), затем K₂CO₃ (2,26 г, 16,35 ммоль). Суспензию продували дважды азотом, затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh₃)₄] (957 мг, 1,31 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир (от 0% до 3%), получая диметил-4-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-2,3-дикарбоксилат (619 мг, 56,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0426] К раствору диметил-4-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-2,3-дикарбоксилата (619 мг, 2,33 ммоль) в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре добавляли Pd/C (619 мг),

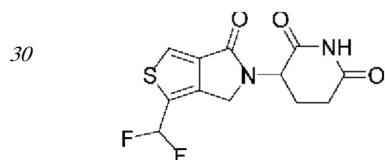
суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода (1 атм). Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали, получая диметил-4-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоксилат (573 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета.

5 [0427] К раствору диметил-4-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоксилата (573 мг, 2,14 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли литий гидроксид (154,1 мг, 4,28 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Кислотность реакционной смеси корректировали до pH=3 с помощью 1 М HCl. Суспензию концентрировали, получая 4-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоновую кислоту
10 (480 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0428] Раствор 4-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (100 мг 0,42 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) нагревали до 140°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили под вакуумом, получая 3-циклопентилтиено[2,3-с]фуран-4,6-дион (90 мг, неочищенного) в виде маслянистой жидкости, которую применяли на следующей
15 стадии без очистки.

[0429] Суспензию соли 3-циклопентилтиено[2,3-с]фуран-4,6-диона (90 мг, 0,41 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводородной кислоты (333 мг, 2,03 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем к смеси добавляли N,N'-карбонилдимидазол (CDI) (66 мг, 0,41 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (10 мг, 0,08 ммоль), затем смесь нагревали до 85°C в течение 18 ч. Смесь очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир от 20% до 60%, получая 3-циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-4,6(5Н)-дион (17,0 мг, 12%) в виде
20 твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z 332,8 [M+H]⁺.

[0430] Соединение 23: 3-(1-(Дифторметил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил) пиперидин-2,6-дион

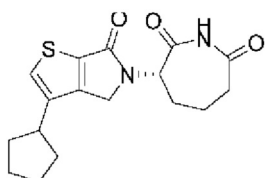


[0431] К раствору метил-4-(бромметил)-5-(дифторметил)тиофен-3-карбоксилата (420 мг, 1,47 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли соль 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводородной кислоты (242 мг, 1,47 ммоль) и ТЕА (447 мг, 4,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали на силикагеле, промывая его 10% MeOH в ДХМ, получая метил-5-(дифторметил)-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (300 мг, 61%) в виде твердого вещества коричневого цвета коричневого. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,5 (t, J=54,4 Гц, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,53-2,52 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 333,0 [M+H]⁺.
45

[0432] К раствору 5-(дифторметил)-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (200 мг, 0,6024 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли триметилалюминий (4,8 мл, 1 М в толуоле). Смесь нагревали до комнатной температуры

и продолжали перемешивание в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили аммоний гидрохлоридом (водн.) и экстрагировали ДХМ (× 2). Органический слой очищали с помощью ПТСХ, получая 3-(1-(дифторметил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил) пиперидин-2,6-дион (5,6 мг, 3,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,37 (t, J=55,6, 1 H), 5,05-5,00 (m, 1 H), 4,48-4,33 (m, 2 H), 2,92-2,83 (m, 1 H), 2,64 (d, J=25,2, 1 H), 2,37-2,33 (m, 1 H), 2,02-1,97 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z=301 [M+H]⁺.

[0433] Соединение 24: (S)-3-(3-Циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил) азепан-2,7-дион



[0434] К перемешиваемому раствору метил-3-метилтиофен-2-карбоксилата (10 г, 0,064 моль) и NaOH (6,15 г, 0,15 моль) в ледяной АсОН (38 мл) нагревали до 60°C. Добавляли по каплям бром (7,5 мл, 0,15 моль) и перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Раствору давали остыть до 50°C и добавляли порциями цинк (7,7 г, 0,12 моль), затем смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. По истечении 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, затем добавляли воду и ЭА. Органический слой промывали водой и концентрировали до сухого состояния, получая метил-4-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилат (12 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H).

[0435] К перемешиваемому раствору метил-4-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата (0,5 г, 2,14 ммоль) в тетрахлориде углерода (8 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,392 г, 2,2 ммоль) и бензоилпероксид (0,254 г, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 10 ч. Смесь затем фильтровали, упаривали и очищали на силикагеле (бензин), получая метил-4-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (0,25 г, 37%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H).

[0436] К перемешиваемому раствору метил-4-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (200 мг, 0,64 ммоль) и (S)-3-аминоазепан-2-она (100 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли TEA (130 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После 2 ч добавляли воду и неочищенную смесь подвергали экстракции ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали на силикагеле (ЭА), получая (S)-метил-4-бром-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (160 мг, 69%) в виде бесцветного маслянистой жидкости. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,15 (q, J=7,5 Гц, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,32 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 3,18-3,14 (m, 2 H), 1,87-1,38 (m, 6 H).

[0437] К перемешиваемому раствору (S)-метил-4-бром-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилата (160 мг, 0,44 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли триметилалюминий (1 М раствор в гексане) (3 мл) медленно при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором аммония хлорида и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая (S)-

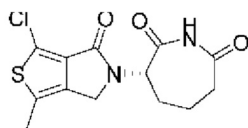
3-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (150 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) $m/z=330,9$ $[M+H]^+$.

[0438] К суспензии (S)-3-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (150 мг, 0,46 ммоль), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (106 мг, 0,55 ммоль) и K_2CO_3 (190 мг, 1,38 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (30 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и подвергали смесь экстракции ЭА. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали с помощью ПТСХ (ЭА), получая (S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (70 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) $m/z=317,0$ $[M+H]^+$.

[0439] К перемешиваемому раствору (S)-3-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (70 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 10%Pd/C (70 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода, затем фильтровали и упаривали, получая (S)-3-циклопентил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (60 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) $m/z=319,0$ $[M+H]^+$.

[0440] К перемешиваемому раствору (S)-3-циклопентил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (60 мг, 0,19 ммоль) во фторбензоле (5 мл) и диметилсульфоксиде (0,5 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (200 мг, 0,47 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат промывали водн. натрий тиосульфатом, водн. $NaHCO_3$ и соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали с помощью ПТСХ (бензин/ЕА=1/1), получая (S)-3-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион (12 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 5,13 (dd, J=5,6, 8,4 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,10-3,02 (m, 2 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 2,28-2,23 (m, 1 H), 2,10-1,99 (m, 4 H), 1,80-1,72 (m, 3 H), 1,65-1,53 (m, 4 H). МС (ИЭР) $m/z=333,1$ $[M+H]^+$.

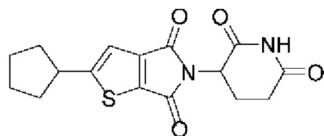
[0441] Соединение 25: (S)-3-(3-Хлор-1-метил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион



[0442] К раствору (S)-3-(1-метил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона (50 мг, 0,179 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли N-хлорсукцинимид (23 мг, 0,173 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч с последующей обработкой ЭА и насыщ. водн. $NaHCO_3$, получая твердое вещество после фильтрации и концентрирования органической фазы. После растирания с ЭА и гексаном получали (S)-3-(3-хлор-1-метил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион (35 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 313,8 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,7(s, 1 H), 5,11 (d, 1 H), 4,26 (d, 2H), 3,04 (m, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (m, 2 H), 1,81 (m, 1 H).

[0443] Соединение 26: 2-Циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]

пиррол-4,6(5H)-дион



[0444] Раствор 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 22,62 ммоль) и водн. NaOH (5,1 N, 100 мл, 0,51 моль) нагревали до 80°C, затем добавляли калий перманганат (18,0 г, 113,9 ммоль) порциями по 3,0 г в теплый раствор в течение 1 ч. Полученную суспензию нагревали до температуры кипения в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали и промывали дважды 1 N NaOH и дважды водой. Раствор подкисляли до pH<3 с помощью концентрированной HCl, промывали дважды водой и концентрировали до твердого остатка. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из воды, получая 5-бромтиофен-2,3-дикарбоновую кислоту (2,7 г, 47%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0445] К раствору 5-бромтиофен-2,3-дикарбоновую кислоту (2,9 г, 11,55 ммоль) в сухом MeOH (50 мл) при 0°C добавляли тионила хлорид (2,74 г, 23,10 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ЭА (40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир: ЭА (от 0% до 8%), получая диметил-5-бромтиофен-2,3-дикарбоксилат (2,0 г, 62%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

[0446] К раствору диметил-5-бромтиофен-2,3-дикарбоксилата (500 мг, 1,79 ммоль) в смеси диоксан/вода (10 мл/1 мл) добавляли 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (695 мг, 3,58 ммоль), затем добавляли цезий карбонат (1,46 г, 4,48 ммоль). Суспензию дважды продували азотом. Затем добавляли тетраakis (трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh₃)₄] (414 мг, 0,36 ммоль) и нагревали смесь при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир (от 0% до 5%), получая диметил-5-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-2,3-дикарбоксилат (410 мг, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0447] К раствору диметил-5-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-2,3-дикарбоксилата (410 мг, 1,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли Pd/C (200 мг), суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода (1 атм). Суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали, получая диметил-5-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоксилат (390 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

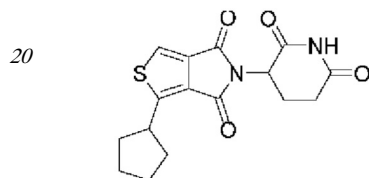
[0448] К раствору диметил-5-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоксилата (390 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли лития гидроксид (305 мг, 7,27 ммоль), суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Кислотность реакционной смеси корректировали до pH=3 с помощью 1 M HCl. Суспензию концентрировали, получая 5-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоновую кислоту (330 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0449] К раствору 5-циклопентилтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (280 мг, 1,17

ммоль) в уксусном ангидриде (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 140°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили под вакуумом, получая 2-циклопентилтиено[2,3-с]фуран-4,6-дион (300 мг, неочищенного) в виде белой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без очистки.

5 [0450] Суспензию 2-циклопентилтиено[2,3-с]фуран-4,6-диона (300 мг, 1,35 ммоль) и соли 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводородной кислоты (1,02 г, 6,75 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем к смеси добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) (215 мг, 1,35 ммоль) и 4-
10 диметиламинопиридин (32 мг, 0,27 ммоль), затем смесь нагревали до 85°C в течение 18 ч. Смесь очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир от 20% до 60%, получая 2-циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-
15 4,6(5Н)-дион (180 мг, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z 331,1 [M-H]⁺.

[0451] Соединение 27: 1-Циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5Н)-дион



[0452] К раствору метил-2-оксопропаноата (20 г, 176,3 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (20 г, 195,9 ммоль) и серу (7,54 г, 235,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре, затем медленно добавляли ТЕА (46 мл, 331,8 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в смесь воды (300 мл) и солевого раствора (30 мл), экстрагировали ЭА (3×200 мл).
30 Органическую фазу промывали водой (2×200 мл), затем солевым раствором (200 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, получая 3-этил-4-метил-2-аминотиофен-3,4-
35 дикарбоксилат (24,79 г, 61,34%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,26 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,17 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 230,1 [M+H]⁺.

[0453] 3-Этил-4-метил-2-аминотиофен-3,4-дикарбоксилат (24,79 г, 108,1 ммоль) в HCl (500 мл, 2N) охлаждали до 0°C и добавляли натрия нитрит (11,2 г, 162,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли маленькими порциями калия
40 иодид (44,83 г, 270,4 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Смесь вливали в воду (250 мл) и экстрагировали ЭА (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле,
45 получая 3-этил-4-метил-2-иодтиофен-3,4-дикарбоксилат (18,19 г, 49,46%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 4,30-4,32 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,26-1,29 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 341,0 [M+H]⁺.

[0454] К раствору 3-этил-4-метил-2-иодтиофен-3,4-дикарбоксилата (3,0 г, 8,82 ммоль),

2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,48 г, 8,82 ммоль) и K_2CO_3 (3,04 г, 22,05 ммоль) в смеси толуол/вода (50 мл/5 мл) добавляли [1,1'-Бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) $[Pd(dppf)_2Cl_2]$ (1,29 г, 1,76 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию нагревали до температуры кипения и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, получая 3-этил-4-метил-2-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-3,4-дикарбоксилат (1,395 г, 56,43%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,21 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,24-4,27 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 2,422,46 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,21-1,25 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 281,0 $[M+H]^+$.

[0455] К раствору 3-этил-4-метил-2-(циклопент-1-ен-1-ил)тиофен-3,4-дикарбоксилата (1,342 г, 4,79 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pt-C (10% по содержанию, 0,3 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и дважды продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 3-этил-4-метил-2-циклопентилтиофен-3,4-дикарбоксилат (1,304 г, 96,48%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,04 (s, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,651,70 (m, 6H), 1,251,28 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 283,1 $[M+H]^+$.

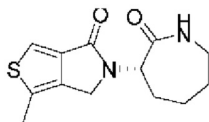
[0456] Раствор 3-этил-4-метил-2-циклопентилтиофен-3,4-дикарбоксилата (1,303 г, 4,615 ммоль) в HCl (25 мл, 2N) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, получая 2-циклопентилтиофен-3,4-дикарбоновую кислоту (0,962 г, 86,7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,05 (br, 2H), 7,92 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,73-1,75 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z 240,1 $[M+H]^+$.

[0457] К раствору 2-циклопентилтиофен-3,4-дикарбоновой кислоты (120 мг, 0,5 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником при 135°C в течение ночи. Растворитель удаляли, получая неочищенный 4-циклопентилтиено[3,4-с]фуран-1,3-дион (100 мг, неочищенного) в виде желтой маслянистой жидкости, которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0458] К раствору 4-циклопентилтиено[3,4-с]фуран-1,3-диона (50 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли соль 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводородной кислоты (181,5 мг, 1,1 ммоль), N,N' -карбонилдиимидазол (35,6 мг, 0,22 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (5,4 мг, 0,44 ммоль). Суспензию нагревали при 70°C в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью ПТСХ с петролевым эфиром в ЭА от 10% до 20%, получая 1-циклопентил-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4H-тиено[3,4-с]пиррол-4,6(5H)-дион (20 мг, 27,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,07 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,62-3,35 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,19-2,18 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,67 (s, 4H). МС (ИЭР) m/z 333,1 $[M+H]^+$.

[0459] Соединение 28: (S)-1-Метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-

с]пиррол-4-он

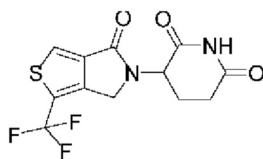


[0460] К раствору (S)-1-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-она (300 мг, 0,9146 ммоль) в смеси диоксан/вода (12 мл/4 мл) при комнатной температуре добавляли цезия карбонат (891,8 мг, 2,744 ммоль). Дважды заменяли атмосферу азотом. Затем добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,2 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий $[Pd(PPh_3)_4]$ (105,7 мг, 0,09146 ммоль).

Полученную в результате суспензию перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (× 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный

продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 0% до 6%, получая (S)-1-метил-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-4-он (59,4 мг, 24,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 7,81 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 4,81 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 4,36 (dd, J=14,8 Гц, 2 H), 3,27-3,19 (m, 1 H), 3,12-3,07 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,98 (t, J=10,0 Гц, 2 H), 1,84-1,66 (m, 3 H), 1,32-1,24 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z 265 $[M+H]^+$.

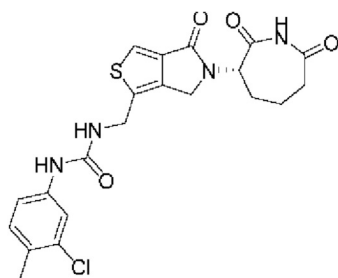
[0461] Соединение 29: 3-(4-Оксо-1-(трифторметил)-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион



[0462] К перемешиваемому раствору 3-(1-бром-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (230 мг, 0,7 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (400 мг, 2,1 ммоль), меди иодид (110 мг, 0,58 ммоль) и 2 капли гексаметилфосфорамида в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 суток. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 ,

упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с 5% до 95% ACN в 0,02% NH_4Ac на колонке C18, 4,6×50 мм, получая (20 мг, 9%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 318,8 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 5,04 (dd, J=5,2, 13,6 Гц, 1 H), 4,45 (q, J=16,8 Гц, 2 H), 2,89-2,85 (m, 1 H), 2,60-2,56 (m, 1 H), 2,41-2,36 (m, 1 H), 2,00-1,97 (m, 1 H).

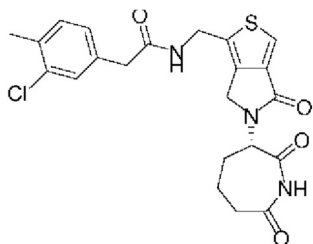
[0463] Соединение 30: (S)-1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0464] К раствору (S)-трет-бутил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (60 мг, 0,1526 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя, остаток растворяли в воде и промывали ДХМ. Водный слой сушили под вакуумом, получая соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (44,7 мг, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 294 $[M+H]^+$.

[0465] К раствору соли (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-дион 2,2,2- трифторуксусной кислоты (44,7 мг, 0,1526 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли 2-хлор-4-изоцианато-1-метилбензол (30,7 мг, 0,1832 ммоль) и ТЕА (38,6 мг, 0,3815 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/МеОН от 0% до 10%, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (29,4 мг, 41,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,21-7,14 (m, 2 H), 6,85 (t, $J=6,0$, 1 H), 5,15 (dd, $J=4,8$, 12,0, 1 H), 4,42 (dd, $J=4,8$, 17,6, 4 H), 3,10-3,03 (m, 1 H), 2,57 (d, $J=17,2$, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18-2,15 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,84-1,79 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z 461 $[M+H]^+$.

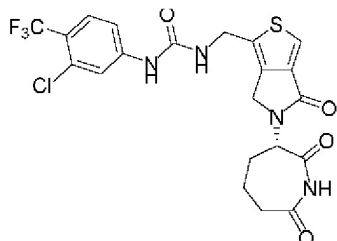
[0466] Соединение 31: (S)-2-(3-Хлор-4-метилфенил)-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид



[0467] К раствору 2-(3-хлор-4-метилфенил)уксусной кислоты (70 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (НОВt) (78 мг, 0,57 ммоль) и 3-(этилиминометилиденамино)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (EDCI) (109 мг, 0,57 ммоль), затем диэтилизопропиламин (98 мг, 0,76 ммоль). Затем реакционной смеси добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали ЭА (20 мл $\times 2$). Объединенный органический слой концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с от 5% до 95% ACN в 0,02% NH_4Ac на колонке C18, 4,6 $\times$ 50 мм, получая (S)-2-(3-хлор-

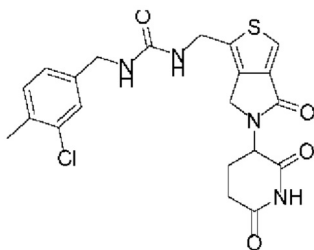
4-метилфенил)-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (39 мг, 22,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,71 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,42 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,23 (q, J=13,6 Гц, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,56 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,82-1,75 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z =460,0, 462,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0468] Соединение 32: (S)-1-(3-Хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0469] К раствору трифосгена (609 мг, 2,14 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли по каплям раствор 3-хлор-4-(трифторметил)анилина (100 мг, 0,51 ммоль) и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали, получая 2-хлор-4-изоцианато-1-(трифторметил)бензол. К раствору 2-хлор-4-изоцианато-1-(трифторметил)бензола в ТГФ добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,2 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (34 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с от 5% до 95% ACN в 0,02% NH_4Ac на колонке C18, 4,6x50 мм, получая (S)-1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (6,5 мг, 7,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=1,6, 12,4 Гц, 1H), 4,46 (d, J=5,2 Гц, 2H), 4,40 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 515,0, 517,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

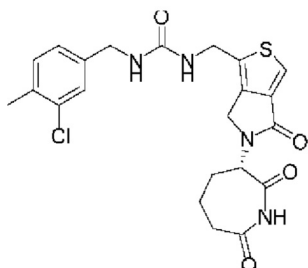
[0470] Соединение 33: 1-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0471] К раствору соли 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (61,8 мг, 0,2216 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли ТЕА (56,1 мг, 0,554 ммоль) и 2-хлор-4-(изоцианатометил)-1-метилбензол (80,5 мг, 0,4432 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Соединение полностью вступало в реакцию и появлялось новое пятно. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали на силикагеле, промывая его MeOH в ДХМ от 0% до 10%, получая 1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,6-

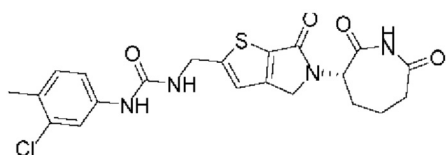
диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (31,8 мг, 31,2%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,27-7,10 (m, 3 H), 6,64 (d, J=17,6, 2H), 5,00 (d, J=13,2, 1 H), 4,36-4,14 (m, 6 H), 2,92-2,85 (m, 1 H), 2,57 (d, J=18,4, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,22-2,19 (m, 1 H), 1,97-1,94 (m, 1 H). МС (ИЭР) m/z =461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0472] Соединение 34: (S)-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0473] К раствору соли (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2, 7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (101,5 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 2-хлор-4-(изоцианатометил)-1-метилбензол (56 мг, 0,31 ммоль), затем ТЕА (52 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с от 5% до 95% ACN в 0,02% NH_4Ac на колонке C18, 4,6x50 мм, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (43,3 мг, 45,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J=6,0, 7,6 Гц, 1H), 6,69-6,61 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,38-4,27 (m, 4H), 4,19 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,56 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z =475,1, 477,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0474] Соединение 35: (S)-1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевина



[0475] К раствору метил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата (2,3 г, 9,79 ммоль) в тетрахлориде углерода (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (1,83 г, 10,3 ммоль) и бензоилпероксид (ВРО) (240 мг, 0,98 ммоль), суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали до получения твердого вещества. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 0% до 5%, получая метил-5-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (2,7 г, неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета.

[0476] К раствору метил-5-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (2,7 г, 8,6 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли (S)-3-аминоазепан-2-он (1,1 г, 8,6 ммоль), затем ТЕА (1,74 г, 17,2 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли и очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 50% до 100%, получая (S)-метил-5-бром-3-((2-оксоазепан-3-

ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (1,42 г, 45%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 360,9 $[M+H]^+$.

[0477] К раствору (S)-метил-5-бром-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (1,67 г, 4,63 ммоль) в АСН (50 мл) при 0°C добавляли триметиалюминий (37 мл, 37 ммоль, 1М в толуоле). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили NH_4Cl при 0°C, затем смесь подвергали экстракции ДХМ (80 мл×2), промывали солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 50% до 100%, получая (S)-2-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (1,0 г, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 328,9 $[M+H]^+$

[0478] К раствору (S)-2-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (1,2 г, 3,68 ммоль) в ДМФА добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) $[Pd_2(dba)_3]$ (205 мг, 0,22 ммоль), 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен $[dppf]$ (233 мг, 0,43 ммоль) и цинка цианид (278 мг, 2,38 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч в микроволновой печи в атмосфере азота. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 50% до 100%, получая (S)-6-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрил (460 мг, 46%) в виде твердого вещества красного цвета. МС (ИЭР) m/z 276,0 $[M+H]^+$.

[0479] К раствору (S)-6-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрила (360 мг, 1,31 ммоль) в АСН/ДМСО (21 мл/3,5 мл, 1 капля воды в ДМСО) добавляли реагент Десса-Мартина (1,38 г, 3,27 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл насыщенного раствора натрия тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь подвергали экстракции ДХМ (30 мл×2) и объединенный раствор промывали 10% водн. натрия тиосульфата/водн. $NaHCO_3$ (смесь 1:1) (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью петролейный эфир/ЭА от 50% до 100%, получая (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрил (300 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 289,9 $[M+H]^+$.

[0480] К раствору (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрила (250 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли никель Ренея (200 мг), затем ди-трет-бутилдикарбонат $[(Boc)_2O]$ (377 г, 1,73 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и осадок промывали ДХМ (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/MeOH от 0% до 4%, получая (S)-трет-бутил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил) карбамат (180 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 392,0 $[M-H]^+$.

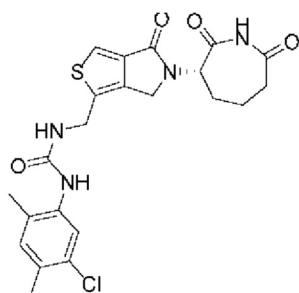
[0481] К раствору (S)-трет-бутил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил) карбамата (80,0 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при 0°C и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 ч. Суспензию концентрировали, получая неочищенный продукт

(60,0 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0482] К раствору (S)-3-(2-(аминометил)-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона (60,0 мг, 0,20 ммоль), растворенному в ДМФА (4 мл), добавляли ТЕА (42 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре, затем к смеси добавляли 2-хлор-4-изоцианато-1-метилбензол (69,0 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/МеОН от 0% до 10%, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)

мочевину (53,0 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 5,20 (d, J=6 Гц, 2H), 4,51 (d, J=2,4 Гц, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 461,1 [M+H] $^+$.

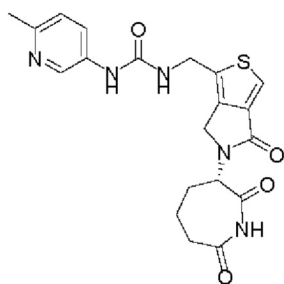
[0483] Соединение 36: (S)-1-(5-Хлор-2,4-диметилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0484] К раствору 5-хлор-2,4-диметиланилина (27,5 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (35,7 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (51,9 мг, 0,18 ммоль), затем - ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-(5-хлор-2,4-диметилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (26,1 мг, 31,1%) в виде твердого вещества

белого цвета. МС (ИЭР) m/z 474,8 [M+H] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,87 (d, J=6,4 Гц, 3H), 7,18 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,14 (dd, J=7,2, 12,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,39 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,56 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 6H), 1,84-1,77 (m, 1H).

[0485] Соединение 37: (S)-1-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевина



5

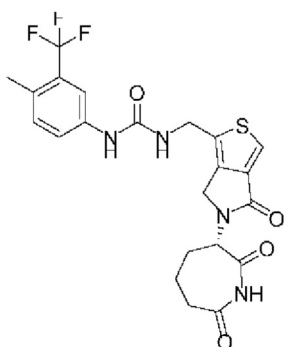
[0486] К раствору 6-метилпиридин-3-амина (27,4 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (50,3 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (74,5 мг, 0,25 ммоль) добавляли, затем - ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-((5-(2,7-
15 диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевина (13,2 мг, 12,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=5,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=6,8, 12,0$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,54 (d, $J=21,2$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,82-1,77 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 427,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

[0487] Соединение 38: (S)-1-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)мочевина

25



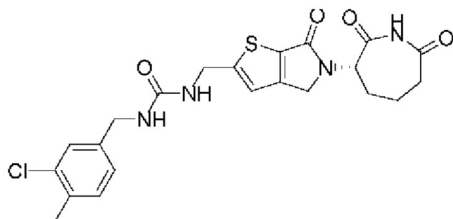
30

[0488] К раствору трифосгена (609 мг, 2,14 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли по каплям раствор 4-метил-3-(трифторметил)анилина (100 мг, 0,51 ммоль) и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали, получая неочищенный 4-изоцианато-1-метил-2-(трифторметил)бензол. К раствору неочищенного 4-изоцианато-1-метил-2-(трифторметил)бензола в ТГФ (4 мл) добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2, 7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,2 мг, 0,18 ммоль), затем - ТЕА (34 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)мочевину (25,7 мг, 29,0%) в виде твердого
45 вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=6,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=6,8, 12,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,09-

40

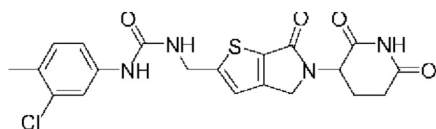
3,01 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16-1,95 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 495,1 $[M+H]^+$.

[0489] Соединение 39: (S)-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевина



[0490] К раствору (S)-3-(2-(аминометил)-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона (75,0 мг, 0,25 ммоль), растворенному в ДМФА (5 мл), добавляли ТЕА (52,0 мг, 0,51 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре, затем к смеси добавляли 2-хлор-4-(изоцианатометил)-1-метилбензол (93,0 мг, 0,51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/МеОН от 0% до 10%, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевину (22,9.0 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,28-7,07 (m, 4H), 6,77-6,63 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,19 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 4H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 475,1 $[M+H]^+$.

[0491] Соединение 40: 1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевина



[0492] К раствору 5-бром-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (5 г, 22,6 ммоль) в смеси ДХМ (80 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли оксалила хлорид (5,7 г, 45,2 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли под вакуумом и остаток растворяли в ДХМ (50 мл). К раствору добавляли по частям калий трет-бутоксид (7,6 г, 67,8 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали на силикагеле, промывая его петролевым эфиром, получая трет-бутил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилат в виде маслянистой жидкости соломенно-желтого цвета (3 г, 48%).

[0493] К раствору трет-бутил-5-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата (3,0 г, 10,8 ммоль) в тетрахлориде углерода (30 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (1,92 г, 10,8 ммоль) и бензоилпероксид (0,52 г, 2,16 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле, промывая его петролевым эфиром, получая трет-бутил-5-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (2,6 г, 67%).

[0494] К раствору трет-бутил-5-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (2,4 г, 6,72 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион (1,1 г, 6,72 ммоль) и ТЕА (1,36 г, 13,44 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После концентрирования под вакуумом остаток разбавляли вода (20 мл) и экстрагировали

ЭА. Органический слой объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир (от 0% до 45%), получая трет-бутил-5-бром-3-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат в виде твердого вещества зеленого цвета. (500 мг, 18,5%). МС (ИЭР) m/z 402,9 $[\text{M}+1]^+$.

[0495] К раствору трет-бутил-5-бром-3-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилата (500 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель удаляли, получая 5-бром-3-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоновую кислоту (440 мг, 100%), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 346,8 $[\text{M}+1]^+$.

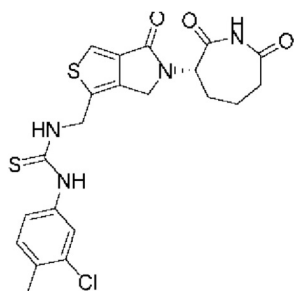
[0496] К раствору 5-бром-3-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоновую кислоту (430 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридий гексафторфосфат (НАТУ) (590 мг, 1,55 ммоль) и DIEA (400 мг, 3,1 ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом, получая остаток, который разбавляли водой (10 мл), экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и растирали с ЭА, получая 3-(2-бром-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (360 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 328,9 $[\text{M}+1]^+$.

[0497] К раствору 3-(2-бром-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (310 мг, 0,95 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (90 мг, 0,095 ммоль), 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен [dppf] (128 мг, 0,23 ммоль) и цинка цианид (122 мг, 1,04 ммоль). Смесью перемешивали при 150°C при воздействии микроволн в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли, получая остаток, который очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/петролейный эфир (от 20% до 100%), получая 5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрил (138 мг, 53%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (ИЭР) m/z 276,0 $[\text{M}+1]^+$.

[0498] К суспензии 5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрила (50 мг, 0,18 ммоль) и никеля Ренея (50 мг) в ТГФ (5 мл) добавляли 2-хлор-4-изоцианато-1-метилбензол (66 мг, 0,36 ммоль). Смесью продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. После завершения реакции никель Ренея фильтровали, полученный раствор концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевину (9,9 мг, 12,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,19-6,89 (m, 3H) 6,89-6,88 (app.t, J=6 Гц, 1 H), 4,98-4,95 (dd, J=4,4, 13,2 Гц, 1 H), 4,52-4,51 (d, J=4,4 Гц, 2 H), 4,36-4,18 (q, J=13,2 Гц, 2 H), 2,81-2,83 (m, 1 H), 2,59-2,55 (m, 1 H), 2,35-2,31 (m, 1 H), 2,23 (s, 3H), 1,99-1,98 (m, 1 H).

МС (ИЭР) m/z 447,0 $[\text{M}+1]^+$.

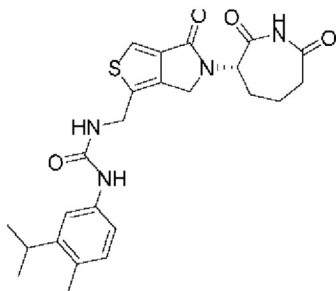
[0499] Соединение 41: (S)-1-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-(((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)тиомочевина



[0500] К раствору соли (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2, 7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (70,3 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 2-хлор-4-(изотиоцианатометил)-1-метилбензол (33 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-(5-(2,7-диоксазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)

тиомочевину (43,3 мг, 45,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=6,4, 8,4 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=7,2, 11,6 Гц, 1H), 4,88 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,41 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,56 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z =477,0, 479,0 $[M+H]^+$.

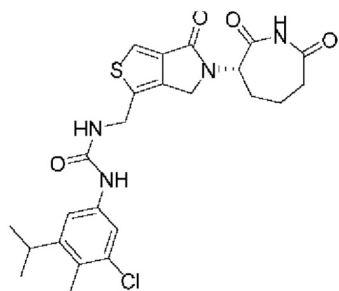
[0501] Соединение 42: (S)-1-((5-(2,7-диоксазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(3-изопропил-4-метилфенил)мочевина



[0502] К раствору 3-изопропил-4-метиланилина (26,5 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (35,8 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,2 мг, 0,18 ммоль), затем - ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-((5-(2,7-диоксазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(3-изопропил-4-метилфенил)мочевину (25,1 мг, 30,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=6,0, 8,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=6,8, 11,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,39 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,56 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z =469,2 $[M+H]^+$.

[0503] Соединение 43: (S)-1-(3-Хлор-5-изопропил-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина

5



10

15

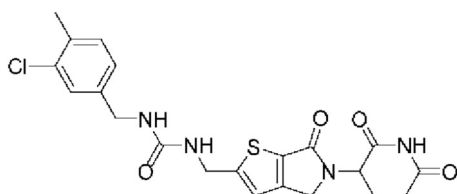
20

[0504] К раствору 3-хлор-5-изопропил-4-метиланилина (32,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформат (35,8 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,2 мг, 0,18 ммоль), затем - ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-(3-хлор-5-изопропил-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (23,8 мг, 26,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=4,0$, 11,6 Гц, 1H), 4,43 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,14 (d, $J=11,2$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 503,1, 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

[0505] Соединение 44: 1-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевина

30



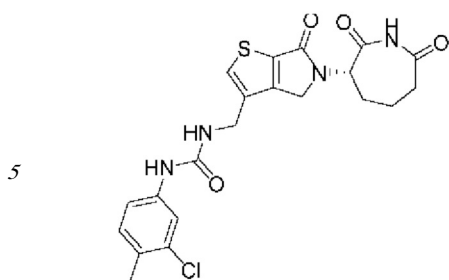
35

40

[0506] К суспензии 5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-карбонитрила (40 мг, 0,14 ммоль) и никеля Ренея (50 мг) в ТГФ (3 мл) добавляли 2-хлор-4-(изоцианатометил)-1-метилбензол (136 мг, 0,7 ммоль). Смесь продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. После завершения реакции никель Ренея фильтровали, полученный раствор концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевину (10,0 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,11-7,09 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74-6,72 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,64-6,61 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 5,00-4,95 (q, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,46-4,44 (d, $J=6$ Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,22-4,19 (m, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 460,7 $[\text{M}+1]^+$.

45

[0507] Соединение 45: (S)-1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)мочевина



10 [0508] К раствору метил-4-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилата (5,0 г, 21,37 ммоль) в тетрахлориде углерода (90 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (4 г, 22,44 ммоль) и бензоилпероксид (518 мг, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и фильтрат разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой концентрировали и очищали на силикагеле, получая метил-4-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (5,03 г, 15 75,4%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц)δ: 7,49 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H).

[0509] К раствору метил-4-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (5,0 г, 16,026 ммоль) и (S)-3-аминоазепан-2-она (2,46 г, 19,231 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли ТЕА (3,24 г, 32,052 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали ЭА. После удаления растворителя под вакуумом остаток очищали на силикагеле, получая (S)-метил-4-бром-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилат (3,20 г, 55,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 361,4 [M+H]⁺.

25 [0510] К раствору (S)-метил-4-бром-3-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)тиофен-2-карбоксилата (3,16 г, 8,778 ммоль) в ACN (50 мл) медленно добавляли триметилалюминий (1М в толуоле) (52,7 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили насыщенным аммоний хлоридом, затем экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой, 30 соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, упаривали, получая (S)-3-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (2,05 г, 71,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 328,9 [M+H]⁺.

[0511] К раствору (S)-3-бром-5-(2-оксоазепан-3-ил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (1,2 г, 3,658 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон) 35 дипалладий(0) [Pd(dba)₃] (520 мг, 0,548 ммоль), цинка цианид (516 мг, 4,390 ммоль) и 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен [dppf] (650 мг, 1,208 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч в микроволновой печи в атмосфере азота. Смесь концентрировали с образованием остатка, который очищали на силикагеле, получая (S)-6-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-карбонитрил 40 (630 мг, 59,6%) в виде твердого вещества серого цвета.

[0512] К раствору (S)-6-оксо-5-(2-оксоазепан-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-карбонитрила (580 мг, 2,109 ммоль) в фторбензол/ДМСО (30 мл/5 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (2,68 г, 6,327 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 45 ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл насыщенного раствора натрия тиосульфата с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Смесь подвергали экстракции ДХМ (30 мл×2) и объединенный раствор промывали 10% водн. натрия тиосульфат/водн. NaHCO₃ (смесь 1:1) (50 мл) и соевым раствором (50 мл).

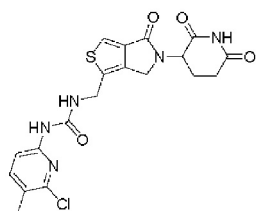
Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, получая (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-карбонитрил (221 мг, 33,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 290,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0513] К раствору (S)-5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-карбонитрила (100 мг, 0,346 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли никель Ренея (10 мг) и ди-трет-бутил-дикарбонат (150 мг, 0,692 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 ч. При проведении ЖХ-МС выявлено, что исходное сырье полностью вступило в реакцию и обнаружено наличие заданного продукта. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ПТСХ в ЭА, получая (S)-трет-бутил((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)карбамат (78,5 мг, 57,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 395,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0514] К раствору (S)-трет-бутил((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)карбамата (38 мг, 0,097 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли, получая неочищенный продукт (28,3 мг, 100%) в виде желтой маслянистой жидкости.

[0515] К раствору неочищенного продукта (28,3 мг, 0,097 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЕА (24,4 мг, 0,242 ммоль) и 2-хлор-4-изоцианато-1-метилбензол (19,4 мг, 0,116 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. При проведении ЖХ-МС выявлено, что исходное сырье вступило в реакцию полностью и обнаружено наличие заданного продукта. Растворитель удаляли, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью ПТСХ в ЭА, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)мочевину (30,0 мг, 67,4%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 460,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,70 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,12 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1 H), 6,83 (t, $J=5,6$ Гц, 1 H), 5,14 (dd, $J=11,2$, 5,6 Гц, 1 H), 4,45 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 4,32 (d, $J=5,6$ Гц, 2 H), 3,10-3,01 (m, 1 H), 2,56 (d, $J=18,8$ Гц, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20-1,97 (m, 3 H), 1,80-1,76 (m, 1 H).

[0516] Соединение 46: 1-(6-Хлор-5-метилпиридин-2-ил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина

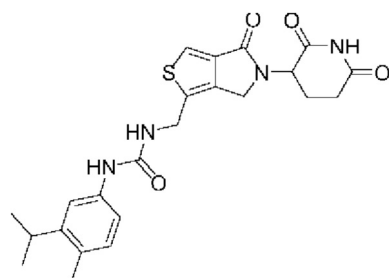


[0517] К раствору 6-хлор-5-метилпиридин-2-амин (25,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли натрий гидрид (4,3 мг, 0,18 ммоль) при 0°C . Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч, затем к смеси добавляли 4-нитрофенилхлорформат (36,2 мг, 0,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При проведении ТСХ выявлено, что образовывался (6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат, который непосредственно применяли на следующей стадии.

[0518] Неочищенный 4-нитрофенил-(6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат в ДХМ

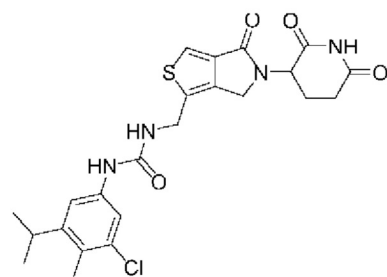
(4 мл) добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил) пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (51,5 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (66,7 мг, 80,6%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 448,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=8,8, 14,0$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,27 (q, $J=46,4$ Гц, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H).

[0519] Соединение 47: 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(3-изопропил-4-метилфенил)мочевина



[0520] К раствору 3-изопропил-4-метиланилина (27,5 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформат (36,2 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50,2 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(3-изопропил-4-метилфенил)мочевину (25,1 мг, 29,9%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 455,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=6,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=8,4, 13,6$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,39 (q, $J=43,2$ Гц, 2H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,57 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,13 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

[0521] Соединение 48: 1-(3-Хлор-5-изопропил-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



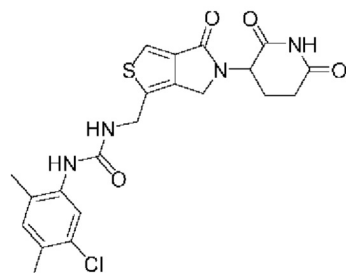
[0522] К раствору 3-хлор-5-изопропил-4-метиланилина (32,9 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформат (36,2 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-

4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50,2 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью

5 препаративной ВЭЖХ, получая 1-(3-хлор-5-изопропил-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (15,9 мг, 17,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 489,1 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,79 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,02 (dd, $J=8,4, 13,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,27 (q, $J=42,8$ Гц, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,57 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

[0523] Соединение 49: 1-(5-Хлор-2,4-диметилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



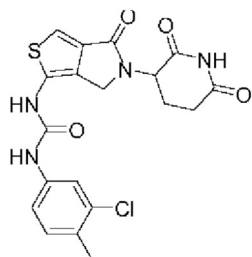
[0524] К раствору 5-хлор-2,4-диметиланилина (28,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (36,2 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено

25 [3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50,2 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(5-хлор-2,4-

30 диметилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (27,8 мг, 32,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ИЭР) m/z 461,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 7,18 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,02 (dd, $J=8,4, 13,6$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,27 (q, $J=44,8$ Гц, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H).

[0525] Соединение 50: 1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)мочевина



[0526] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-метилтиофен-3-карбоксилата (3,0 г, 15 ммоль) в тетрахлориде углерода (30 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (2,83 г, 16 ммоль) и бензоилпероксид (1,83 г, 7,5 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, упаривали и

очищали на силикагеле (петролейный эфир), получая трет-бутил-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилат (1,86 г, 44%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, $J=4,0$, 1 H), 7,73 (d, $J=4,0$, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

[0527] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(бромметил)тиофен-3-карбоксилата (1,83 г, 6,74 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли соль гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,66 г, 10,08 ммоль) и ТЕА (3 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали под вакуумом и очищали на силикагеле (бензин/ЭА=1/1), получая трет-бутил-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилат (750 мг, 34%) в виде маслянистой жидкости синего цвета. МС (ИЭР) m/z 325,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0528] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоксилата (750 мг, 2,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали, получая 4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновую кислоту, который применяли неочищенном виде на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 269,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0529] К перемешиваемому раствору 4-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты (2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (1,3 мл) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилуроний гексафторфосфат (НАТУ) (1,3 г, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли воду и ДХМ. Органический слой фильтровали, получая 3-(4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (400 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 251,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,05-4,99 (m, 1 H), 4,25 (q, $J=15,9$ Гц, 2 H), 2,61-2,59 (m, 1 H), 2,55-2,54 (m, 1 H), 2,38-2,33 (m, 1 H), 2,00-1,98 (m, 1 H).

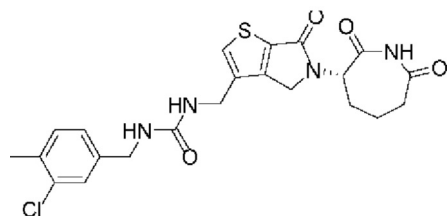
[0530] К перемешиваемому раствору дымящей азотной кислоты (5 мл) добавляли 3-(4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (350 мг, 1,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч, затем вливали в ледяную воду и корректировали pH до 2 добавлением 1М NaOH раствора. Смесь фильтровали, получая 3-(1-нитро-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (250 мг, 61%) в виде твердого вещества розового цвета. МС (ИЭР) m/z 295,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 5,05 (dd, $J=5,2$, 13,6 Гц, 1 H), 4,60 (q, $J=18,4$ Гц, 2 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 2,60-2,55 (m, 1 H), 2,46-2,42 (m, 1 H), 2,00-1,96 (m, 1 H).

[0531] К перемешиваемому раствору 3-(1-нитро-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли никель Ренея (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая 3-(1-амино-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион, который применяли неочищенном виде на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 266,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0532] К перемешиваемому раствору 3-(1-амино-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (0,34 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 2-хлор-4-изоцианато-1-метилбензол (86 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем упаривали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-

дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)мочевину (18 мг, 12%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 433,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1 Н), 9,79 (s, 1 Н), 8,93 (s, 1 Н), 7,68 (s, 1 Н), 7,42 (s, 1 Н), 7,25 (s, 1 Н), 5,00 (dd, $J=4,8, 13,6$ Гц, 1 Н), 4,21 (q, $J=15,2$ Гц, 2 Н), 2,91-2,84 (m, 1 Н), 2,61-2,56 (m, 1 Н), 2,36-2,32 (m, 1 Н), 2,26 (s, 1 Н), 2,00-1,98 (m, 1 Н).

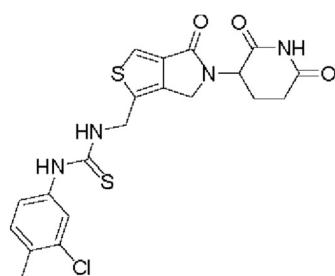
[0533] Соединение 51: (S)-1-(3-Хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)мочевина



[0534] К раствору (S)-трет-бутил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)карбамата (60 мг, 0,153 ммоль) в ДХМ (3,6 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, получая неочищенный продукт (44,7 мг, 100%) в виде желтой маслянистой жидкости.

[0535] К раствору неочищенного продукта (44,7 мг, 0,153 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли ТЕА (38,6 мг, 0,383 ммоль) и 2-хлор-4-(изоцианатометил)-1-метилбензол (41,5 мг, 0,230 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, получая (S)-1-(3-хлор-4-метилбензил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)мочевину (44,0 мг, 53,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 475,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,71 (s, 1 Н), 7,70 (s, 1 Н), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 6,55 (t, $J=5,2$ Гц, 2 Н), 5,13 (t, $J=5,4$ Гц, 1 Н), 4,44-4,18 (m, 6 Н), 3,06 (t, $J=14,0$ Гц, 1 Н), 2,56 (d, $J=16,8$ Гц, 1 Н), 2,28 (s, 3 Н), 2,08-1,98 (m, 3 Н), 1,79-1,74 (m, 1 Н).

[0536] Соединение 52: 1-(3-Хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)тиомочевина

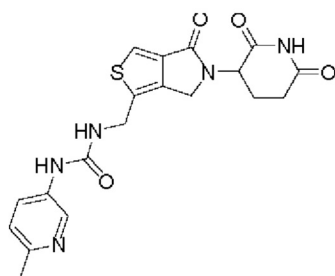


[0537] К раствору трет-бутил-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (80 мг, 89% чистоты, 0,19 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали под вакуумом, получая соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,4 мг, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 280 $[M+H]^+$

[0538] К раствору соли 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (52,4 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3

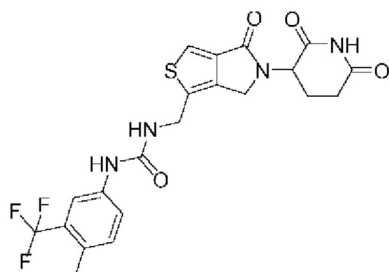
мл) при 0°C добавляли ТЕА (28,5 мг, 0,2818 ммоль) и 2-хлор-4-изотиоцианато-1-метилбензол (37,9 мг, 0,21 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали и очищали на силикагеле, промывая его MeOH в ДХМ от 0% до 10%, получая 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-
 5 диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил) тиомочевину (60,6 мг, 69,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 463 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, J=8,0, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 5,04-5,00 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,6, 2 H), 4,28 (q J=15,6, 41,6, 2 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 2,61-2,57 (m, 1 H), 2,32-2,29 (m, 4
 10 H), 2,00-1,97 (m, 1 H).

[0539] Соединение 53: 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено [3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевина



[0540] К раствору 6-метилпиридин-3-амин (19,4 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (36,2 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено [3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50,2 мг,
 25 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевину (19,6 мг, 25,7%)
 30 в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 414,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J=5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=8,0, 13,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,27 (q, J=42,8 Гц, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,45 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H).

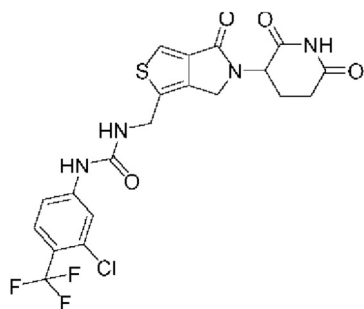
[0541] Соединение 54: 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено [3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)мочевина



[0542] К раствору трифосгена (609 мг, 2,14 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли по каплям 4-метил-3-(трифторметил)анилин (100 мг, 0,51 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали и неочищенный 4-изоцианато-1-метил-2-(трифторметил)бензол растворяли в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре, затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-

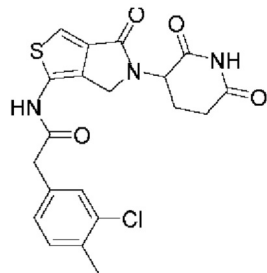
5(6H)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (51,5 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)-3-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)мочевину (35,9 мг, 40,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 481,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=6,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=8,4, 13,2$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,39 (q, $J=42,8$ Гц, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H).

[0543] Соединение 55: 1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина



[0544] К раствору трифосгена (609 мг, 2,14 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли раствор 3-хлор-4-(трифторметил)анилин (100 мг, 0,51 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в ТГФ (4 мл), затем добавляли соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (51,5 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (18,6 мг, выход: 20,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 500,7, 502,6 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=7,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=8,0, 13,2$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,28 (q, $J=41,6$ Гц, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H).

[0545] Соединение 56: 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид

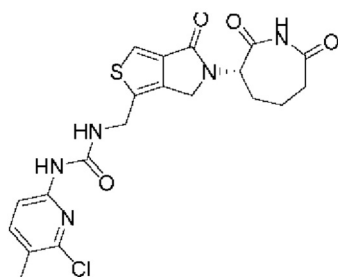


[0546] К перемешиваемому раствору 3-(1-нитро-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли никель Ренея (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере

водорода, затем фильтровали и концентрировали, получая 3-(1-амино-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 266,0 $[M+H]^+$.

[0547] К перемешиваемому раствору 3-(1-амино-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона (0,34 ммоль) и 2-(3-хлор-4-метилфенил)уксусной кислоты (60 мг, 0,32 ммоль), ТЕА (0,1 мл) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (ТЗР) (0,1 мл) при -10°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 2-(3-хлор-4-метилфенил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (10 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 432,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,39 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J=7,6$ Гц, 1 H), 5,01 (dd, $J=5,2, 8,8$ Гц, 1 H), 4,25 (q, $J=8,8$ Гц, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,90-2,85 (m, 1 H), 2,61-2,57 (m, 1 H), 2,30-2,26 (m, 1 H), 2,25 (s, 1 H), 2,03-1,98 (m, 1 H).

[0548] Соединение 57: (S)-1-(6-Хлор-5-метилпиперидин-2-ил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевина

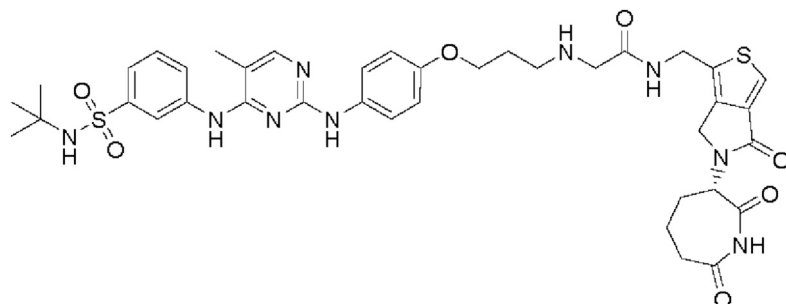


[0549] К раствору 6-хлор-5-метилпиперидин-2-амина (25,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли натрий гидрид (4,3 мг, 0,18 ммоль) при 0°C . Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (36,2 мг, 0,18 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали под вакуумом, получая неочищенный 4-нитрофенил-(6-хлор-5-метилпиперидин-2-ил)карбамат, который непосредственно применяли на следующей стадии.

[0550] К раствору неочищенного 4-нитрофенил-(6-хлор-5-метилпиперидин-2-ил)карбамата в ДХМ (4 мл) добавляли соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (70,3 мг, 0,18 ммоль), затем ТЕА (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-1-(6-хлор-5-метилпиперидин-2-ил)-3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)мочевину (26,7 мг, выход: 33,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,71 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=6,8, 12,0$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,55 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H). МС (ИЭР) $m/z=461,7, 463,7 [M+H]^+$.

[0551] Соединение 58: (S)-2-((3-(4-((4-((3-(N-(трет-Бутил)сульфамоил)фенил)амино)-

5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)амино)-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид



[0552] К раствору (S)-трет-бутил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (500 мг, 0,254 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Растворитель удаляли, получая соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (372 мг, неочищенной), которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0553] Соль (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4H-тиено[3,4-с]пиррол-5(6H)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты растворяли в ДХМ (15 мл) и ТЕА (256 мг, 2,54 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли бромацетилхлорид (241 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле, промывая его смесью ЭА/

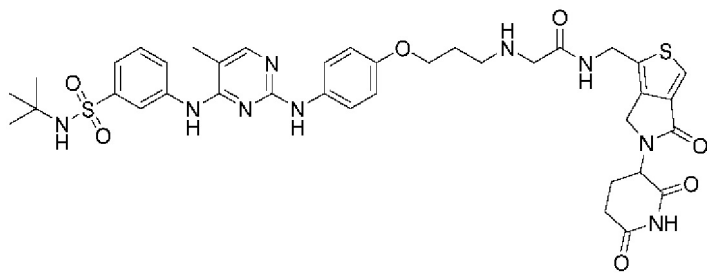
МеОН от 0% до 8%, получая (S)-2-бром-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (478 мг, 90,1%) в виде желтой

маслянистой жидкости. МС (ИЭР) m/z 414,1, 416,1 [M+1, M+3]⁺.
[0554] К раствору соли 3-((2-((4-(3-аминопропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)бензолсульфинамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (117,0 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (61,9 мг, 0,48 ммоль), а затем (S)-2-бром-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (100 мг, 0,24 ммоль). Суспензию нагревали при 60°C в течение 2 ч.

Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая (S)-2-((3-(4-((4-((3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)амино)-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (14,6 мг, 7,3%) в виде твердого вещества белого

цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (t, J=6,4 Гц, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 6H), 6,77 (d, J=9,2 Гц, 2H), 5,12 (dd, J=6,8, 11,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,35 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,95 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,62 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,11 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 818,2 [M+H]⁺.

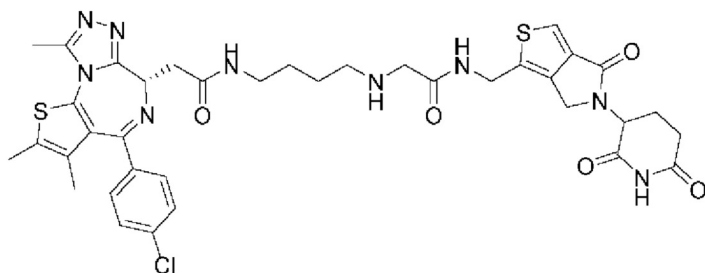
[0555] Соединение 59: 2-((3-(4-((4-((3-(N-(трет-Бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)амино)-N-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид



[0556] К раствору соли 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил) пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты в ДХМ (5 мл) добавляли ТЕА (26,5 мг, 0,262 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли бромацетилхлорид (25 мг, 0,157 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/МеОН от 0% до 7%, получая 2-бром-N-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (25 мг, 47,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 400,1, 402,1 $[M+H, M+3]^+$.

[0557] К раствору соли 3-((2-((4-(3-аминопропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (30,3 мг, 0,0625 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (17,4 мг, 0,125 ммоль), а затем 2-бром-N-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (25 мг, 0,0625 ммоль). Суспензию нагревали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 2-((3-(4-((4-((3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)амино)-N-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (14,0 мг, 27,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 5H), 6,78 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,99 (dd, $J=4,8, 13,6$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,30-4,15 (m, 3H), 3,95 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 803,7 $[M+H]^+$.

[0558] Соединение 60: 2-((S)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f] [1,2,4] триазоло[4,3-а][1,4] диазепин-6-ил)-N-(4-(((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)бутил)ацетамид



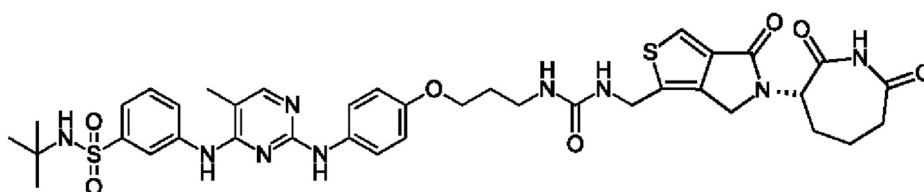
[0559] К раствору (S)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-1][1,2, 4] триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-6-ил)уксусной кислоты (40 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил-(4-аминобутил)карбамат (22,4 мг, 0,12 ммоль), затем 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (НАТУ) (57 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (25,8 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли вода (5 мл) и экстрагировали ДХМ (10 млx2). Объединенный органический

слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный (S)-трет-бутил-(4-(2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамидо)бутил)карбамат (62 мг) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 571,3 $[\text{M}+1]^+$.

[0560] К раствору (S)-трет-бутил-(4-(2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамидо)бутил)карбамата (62 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли, получая соль (S)-N-(4-аминобутил)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50 мг, неочищенная), которую непосредственно применяли на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 471,3 $[\text{M}+1]^+$.

[0561] К раствору соли (S)-N-(4-аминобутил)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (47 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли K_2CO_3 (27,6 мг, 0,2 ммоль), затем 2-бром-N-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамид (60 мг, 0,15 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, затем концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 2-((S)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)-N-(4-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)бутил)ацетамид (8,5 мг, 12,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 5,00 (dd, $J=4,0, 12,4$ Гц, 1H), 4,51 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,30-4,15 (m, 3H), 3,26-3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,44 (s, 4H). МС (ИЭР) m/z 789,6 $[\text{M}+H]^+$.

[0562] Соединение 61: (S)-N-(трет-Бутил)-3-((2-((4-(3-(3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ureido)пропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид



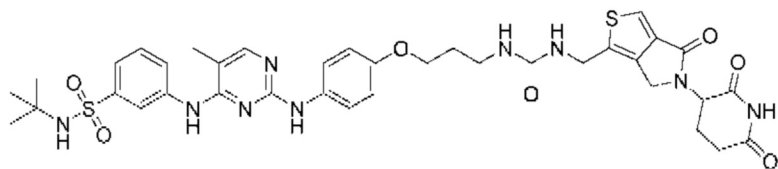
[0563] К раствору соли (S)-3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)азепан-2,7-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты в ДХМ (5 мл) добавляли ТЕА (12,7 мг, 0,127 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C , затем добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (26 мг, 0,127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом, получая (S)-4-нитрофенил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамат (70 мг, неочищенного) в виде клеевидного вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z 459,1 $[\text{M}+1]^+$.

[0564] К раствору (S)-4-нитрофенил-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (70 мг, неочищенного, 0,127 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЕА (26 мг, 0,254 ммоль), затем добавляли 3-((2-((4-(3-

аминопропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид (62 мг, 0,127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/МеОН от 0% до 9% и дополнительно очищая с помощью

5 препаративной ВЭЖХ, получая (S)-N-(трет-бутил)-3-((2-((4-(3-(3-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)уреидо)пропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид (15,2 мг, 14,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 5H), 6,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,54 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,18 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,41-4,31 (m, 4H), 3,92 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,20-3,17 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,13 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 803,7 [M+1] $^+$.

[0565] Соединение 62: N-(трет-бутил)-3-((2-((4-(3-(3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ureido)пропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид



[0566] К раствору трет-бутил-(3-(4-((4-((3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)карбамата (55 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл).

Смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли, получая соль 3-((2-((4-(3-аминопропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (60 мг, неочищенная), которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0567] Соль 3-((2-((4-(3-аминопропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамида и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (60 мг, неочищенного) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТЕА (18,9 мг, 0,188 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 4-нитрофенил-хлорформиат (18,9 мг, 0,094 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, получая неочищенный 4-нитрофенил-(3-(4-((4-((3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)карбамат (70 мг) в виде клеевидного вещества желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 651,1 [M+1] $^+$.

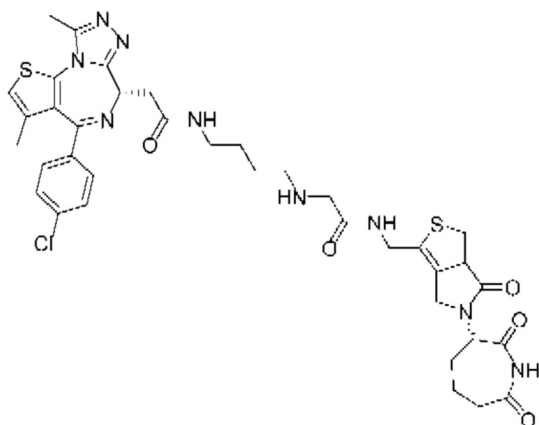
[0568] К раствору трет-бутил-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)карбамата (40 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли, получая соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (50 мг, неочищенной), которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0569] Соль 3-(1-(аминометил)-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-диона и 2,2,2-трифторуксусной кислоты растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТЕА (21 мг, 0,21 ммоль). 4-нитрофенил-(3-(4-((4-((3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропил)карбамат (70 мг, неочищенного) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель

удаляли под вакуумом и остаток очищали на силикагеле, промывая его смесью ДХМ/MeOH от 0% до 7%, получая неочищенного соединения. Соединение очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1), получая N-(трет-бутил)-3-((2-((4-(3-(3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)уреидо)пропокси)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид (20 мг,

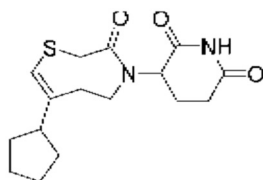
24,2%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 789,7 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 6,78 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,52 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,17 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=4,4$, 13,6 Гц, 1H), 4,33 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,29-4,14 (m, 2H), 3,91 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,12 (s, 9H).

[0570] Соединение 63: 2-((S)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)-N-(4-((2-(((5-((S)-2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)бутил)ацетамид



[0571] К раствору (S)-2-бром-N-((5-(2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)ацетамида (42 мг, 0,088 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли K_2CO_3 (36,4 мг, 0,264 ммоль), а затем (S)-N-(4-аминобутил)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетамид (44 мг, 0,106 ммоль). Суспензию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1), получая 2-((S)-4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)-N-(4-((2-(((5-((S)-2,7-диоксоазепан-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,4-с]пиррол-1-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)бутил)ацетамид (17 мг, 24,0%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР) m/z 804,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,57 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,13 (dd, $J=5,2$, 12,4 Гц, 1H), 4,51 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,46 (s, 4H).

[0572] Соединение 64: 3-(3-Циклопентил-6-оксо-4H-тиено[2,3-с]пиррол-5(6H)-ил)пиперидин-2,6-дион



5

[0573] К раствору метил-4-бром-3-метилтиофен-2-карбоксилат (5,0 г, 21,37 ммоль) в тетрахлориде углерода (90 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (4 г, 22,44 ммоль) и дибензоилпероксид (BPO) (518 мг, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле, промывая его бензином, получая метил-4-бром-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилат (4,81 г, 72,1%) в виде твердого вещества белого цвета ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,47 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

[0574] К раствору метил-4-бром-3-(бромметил) тиофен-2-карбоксилата (4,80 г, 15,35 ммоль) и трет-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноата (4,41 г, 18,46 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли TEA (3,11 г, 30,770 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органический слой концентрировали и остаток очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (50%), получая метил-3-(((1-амино-5-(трет-бутоксид)-1,5-диоксопентап-2-ил)амино)метил)-4-бромтиофен-2-карбоксилат (5,92 г, 81,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0575] К раствору метил-3-(((1-амино-5-(трет-бутоксид)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)метил)-4-бромтиофен-2-карбоксилата (1 г, 2,12 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) медленно добавляли лития гидроксид (5,3 мл, 0,56 N). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали. Добавляли воду и смесь подвергали экстракции ЭА. Корректировали pH водной фазы до значения 5-6 добавлением по каплям HCl (1 N), а затем концентрировали, получая неочищенную 3-(((1-амино-5-(трет-бутоксид)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)метил)-4-бромтиофен-2-карбоновую кислоту (968 мг, 100%) в виде твердого вещества белого цвета, которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0576] К раствору 3-(((1-амино-5-(трет-бутоксид)-1,5-диоксопентан-2-ил)амино)метил)-4-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (968 мг, 2,3 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) (1,31 г, 3,45 ммоль) и DIEA (590 мг, 4,60 ммоль) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. После удаления растворителя под вакуумом остаток промывали ЭА, получая трет-бутил-5-амино-4-(3-бром-6-оксо-4H-тиено[2,3-с]пиррол-5(6H)-ил)-5-оксопентапоат (461 мг, 48,2%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,56 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,48 (d, J=18,4, 1H), 4,28 (d, J=18,0, 1H), 2,37-2,10 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[0577] К раствору трет-бутил-5-амино-4-(3-бром-6-оксо-4H-тиено[2,3-с]пиррол-5(6H)-ил)-5-оксопентаноата (400 мг, 0,99 ммоль) в смеси диоксан/вода (12 мл/1,2 мл) добавляли 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (288 мг, 1,49 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh₃)₄] (232 мг, 0,20 ммоль) и цезия карбонат (808 мг, 2,48 ммоль). Атмосферу замещали азотом и смесь перемешивали при

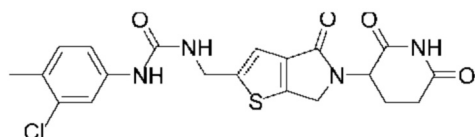
90°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (от 50% до 100%), получая трет-бутил-5-амино-4-(3-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентаноат (302 мг, 77,8%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ИЭР) m/z=391,0 [M+H]⁺.

[0578] К раствору трет-бутил-5-амино-4-(3-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентаноата (250 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли Pd/C (125 мг) и суспензию перемешивали в течение 5 суток. Смесь фильтровали через целит, затем концентрировали под вакуумом, получая трет-бутил-5-амино-4-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентаноат (251 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР) m/z=393,2 [M+H]⁺.

[0579] К раствору трет-бутил-5-амино-4-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентаноата (70 мг, 0,179 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, получая 5-амино-4-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентановую кислоту (60 мг, выход: 100%) в виде неочищенного твердого вещества.

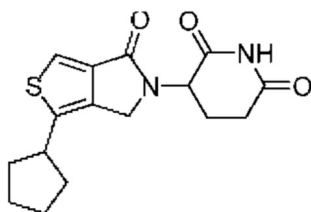
[0580] К раствору 5-амино-4-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)-5-оксопентановой кислоты (60 мг, 0,179 ммоль) в ACN (6 мл) добавляли N,N'-карбонилдимидазол (115,7 мг, 0,716 ммоль), затем смесь нагревали с обратным холодильником при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на силикагеле, промывая его ЭА в бензине (100%), получая 3-(3-циклопентил-6-оксо-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион (47,1 мг, 82,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, J=15,2, 1H), 5,00 (dd, J=12,8, 4,8 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,6, 1H), 4,25 (d, J=17,6, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,58 (d, J=16,4, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,78-1,50 (m, 6H). МС (ИЭР) m/z=393,2 [M+H]⁺.

[0581] Соединение 65: 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)мочевина



[0582] Соединение 65 получали аналогично соединениям, указанным выше в настоящем описании. ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19-7,02 (m, 3H), 6,83 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,49 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,33 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,58 (d, J=16,4, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z=447 [M+H]⁺.

[0583] Соединение 66: 3-(1-циклопентил-4-оксо-4Н-тиено[3,4-с]пиррол-5(6Н)-ил)пиперидин-2,6-дион



[0584] Соединение 66 получали аналогично соединениям, указанным выше в настоящем описании. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 4H). МС (ИЭР) $m/z=319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Исследования на клетках

[0585] Замороженные моноклеарные первичные клетки крови (МКПК) и замороженные CD14+мобилизованные моноциты периферической крови были закуплены в AllCells. Клетки подвергали быстрому оттаиванию и промывали однократно RPMI-1640/10% FBS/1% пенициллин/1% стрептомицин и высевали на 96-луночные планшеты по 200000 клеток на лунку. Клетки обрабатывали отдельно ДМСО, Соединением 5013 (леналидами) или указанным соединением в течение 1 ч, а затем индуцировали с 100нг/мл липополисахаридом (ЛПС) в течение 18-24 ч. Супернатант анализировали на содержание ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ФНО- α , применяя метод количественного определения MesoScale в соответствии с методикой производителя. Лунки с отрицательным контролем обрабатывали ДМСО.

[0586] Для анализа ИЛ-2 96-луночные планшеты предварительно покрывали антителами, специфичными к человеческому белку CD3, 1 мкг/мл (ОКТ3, eBioscience Inc.). После промывания с ФСБ в лунки добавляли соединения (50 мкл/лунку), затем МКПК разбавляли до 3-4 миллионов клеток/мл (150 мкл/ лунку). Планшеты инкубировали в течение 24 ч и собирали супернатанты количественного определения ИЛ-2 в соответствии с методикой Mesoscale.

[0587] Активность соединения определяли кратно контролю с ДМСО. Активность ИЛ-1-бета изображена на Фигуре 1; Активность ИЛ-6 изображена на Фигуре 2; Активность ФНО- α изображена на Фигуре 3; и активность ИЛ-2 изображена на Фигуре 4.

[0588] МКПК: AllCells PB003F, Моноклеарные клетки нормальной периферической крови.

[0589] Среда: RPMI 1640/10% FBS/1% Пен-Стреп.

[0590] Соединения 2 и 8 снижали экспрессию ИЛ-1-бета в ЛПС-стимулированных МКПК на более чем 80%, по отношению к снижению на 60% при эквимоларной концентрации леналидомида (Фиг. 5). Соединения 2 и 8 также снижали уровни ИЛ-6 в ЛПС-стимулированных МКПК на 60-75%, в сравнении со снижением экспрессии менее 60% в клетках, обработанных леналидомидом (Фиг. 6). Соединения 2 и 8 также снижали экспрессию ФНО- α ЛПС-стимулированных МКПК на 60-75%, по отношению к снижению на 60% при эквимоларной концентрации леналидомида (Фиг. 7). Данные по ингибированию для дополнительных соединений изображены в таблице 1.

Таблица 1: Уровни белка при указанных концентрациях соединений

Соединение №.	Концентрация (мкМ)	% ингибирования			Кратное изменение
		ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ИЛ-2
ДМСО	0,1%	0%	0%	0%	1,0
1	5	25	0	22	0,8
2	5	88	31	65	1,9
3	10	0	0	0	0,9
4	10	0	0	0	0,7
5	10	0	1	0	1,4
6	10	14	8	16	1
7	10	60	47	41	1,7
8	10	80	71	71	1
9	0,1	98	100	98	0
10	10	21	13	37	0,6
11	10	65	26	46	2,6
12	10	52	0	56	0,8
13	10	90	66	84	1,2
14	10	88	65	85	1,5
15	10	67	56	55	0,7
16	10	80	51	78	2,2
17	10	4	14	26	1
18	10	36	32	48	0,9
19	10	79	78	59	4
20	10	50	19	58	2,2
21	10	74	73	74	2,9
22	10	0	16	26	0,8
23	10	69	45	82	2
24	10	11	6	23	0,7
25	10	45	22	41	1,3
26	10	2	14	31	0,9
27	10	21	3	22	0,8
28	10	0	9	0	0,9
29	10	57	19	60	--
30	1	81	98	84	0,4
31	1	76	40	80	1,7
32	0,1	67	65	62	0,8
33	0,1	95	99	95	0,3
34	1	70	39	69	1,6
35	1	44	16	39	1,4

5

10

15

20

25

30

36	1	40	38	33	0,8
37	1	4	3	6	1,1
38	1	84	94	87	0,6
39	1	24	0	18	1,4
40	1	37	17	34	0,3
41	1	89	95	90	0,3
42	1	91	97	90	0,4
43	1	73	88	77	0,5
44	1	45	6	41	1
45	1	19	18	22	--
46	0,1	54	85	58	--
47	0,1	99	100	97	--
48	0,1	96	100	92	--
49	0,1	61	87	62	--
50	1	14	0	1	--
51	1	38	5	49	--
52	0,1	98	100	95	--
53	0,1	60	90	65	--
54	0,1	96	100	93	--
55	0,1	99	100	96	--
56	1	55	12	59	--
57	1	42	32	44	--
58	10	82	53	92	1,9
59	10	45	10	81	1,8
60	1	91	95	93	0,2
61	10	53	11	66	0,8
62	10	51	15	63	--
63	10	27	1	34	--
64	10	22	8	45	--

Таблица 2: Уровни белка GSPT1 при концентрации соединений 100 μ M

35

40

Соединение №	Уровни белка GSPT1
ДМСО	100,00
30	42,68
9	6,77
31	131,32
32	61,69
33	5,90

45

34	84,88
35	112,06
37	123,56
38	49,00
39	87,44
40	46,04
41	55,24
42	50,70
43	56,02
36	92,87
44	57,33
45	90,35
52	0,58
46	65,15
53	23,47
47	0,64
54	2,25
48	1,46
55	1,51
49	11,93
57	265,24

Таблица 3: Уровни белка GSPT1 при концентрации соединений 1 мкМ

Соединение №	Уровни белка GSPT1
ДМСО	100,00
30	5,28
9	5,31
31	107,70
32	29,34
33	5,50
34	37,47
35	44,46
37	153,84
38	5,52
39	95,98
40	39,98
41	6,40
42	8,44
43	14,23
36	32,62
44	53,61

45	22,34
52	1,05
46	4,73
53	6,18
47	2,61
54	2,72
48	3,85
55	2,86
49	20,01
57	28,42

Вестерн-блот анализ

[0591] Методика вестерн-блот анализа: Клеточные линии выращивали в RPMI 1640 с добавлением стрептомицина, пенициллина и 10% фетальной бычьей сыворотки.

[0592] Клетки культивировали примерно до 10^6 клеток на мл и инкубировали в ДМСО или каждом из указанных соединений в течение 6-8 ч. Готовили экстракт из целых клеток, используя RIPA буфер в соответствии с методикой производителя (Pierce).

В кратком изложении: 2×10^6 клеток промывали однократно в ФСБ, клеточный осадок ресуспендировали RIPA буфером и оставляли на льду для инкубирования в течение 15 минут. Остатки клеток удаляли центрифугированием и перемещали очищенные лицаты целых клеток в новые пробирки для дополнительного анализа.

[0593] Для вестерн-блот анализа цельноклеточные белковые экстракты отделяли на гелях SDS-полиакриламид 4-12%, переносили на нитроцеллюлозу и обрабатывали указанными первичными антителами. Мембраны последовательно промывали и обрабатывали подходящими вторичными антителами IRDye (LI-COR). Сигнал детектировали с помощью системы формирования изображений Odyssey (LI-COR).

[0594] Следующие антитела использовали в данных исследованиях: β -актин: Антитела мыши к β -актину получены от Cell Signaling, 8H10D10 (Денвере, Массачусетс)

GSPT1: Антитела кролика к GSPT1 получены от Abcam, ab126090 (Кэмбридж, Англия)
Поликлональные антитела козы к CK1 α : Santa Cruz Biotechnology, sc-6477 (Сант Круз, Калифорния)
Поликлональные антитела козы к казеинкиназе 1 эпсилон: Santa Cruz Biotechnology, sc-6471 (Сант Круз, Калифорния)

Моноклональные антитела кролика к Ikaros: Cell Signaling, #9034, D10E5 (Денвере, Массачусетс)

Антитела осла к IgG-HRP козы: Santa Cruz Biotechnology, sc-2056 (Сант Круз, Калифорния)

Антитела козы к IgG-HRP кролика: Cell Signaling, #7074 (Денвере, Массачусетс)

Антитела козы к IgG-HRP мыши: Sigma, A4416 (Сент-Луис, Миссури)

АНТН-eRF3/GSPT1 антитела: Abcam, ab126090 (Кэмбридж, Массачусетс)

Моноклональные антитела мыши к β -актину (8H10D10): Cell Signaling Technology, #3700 (Денвере, Массачусетс)

IRDye 680RD козы анти-кроличьи антитела: LI-COR, 926-68071 (Линкольн, Небраска)

IRDye 800CW козы антимышинные антитела: LI-COR, 926-32210 (Линкольн, Небраска)

Анализ жизнеспособности клеток

[0595] Клетки Molm-13 культивировали в RPMI-1640 (10% FBS / 1% пен-стреп) и высевали на 96-луночные планшеты с белыми стенками по 20000 клеток на лунку.

Клетки H1048 культивировали в среде DMEM:F12 с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки, инсулина, трансферрина, натрий селенита, гидрокортизона, β -эстрадиола, пенициллина и стрептомицина и высевали на 96-луночные планшеты с белыми стенками по 20000 клеток на лунку. Клетки MDA-MB-231 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, пенициллина и стрептомицина и высевали на 96-луночные планшеты с белыми стенками по 10000 клеток на лунку. Клетки обрабатывали соединением или ДМСО (0,1%, контрольная группа) и культуры инкубировали в течение 3 дней при 37°C и 5% CO₂. По окончании периода инкубации в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента CellTiterGlow (CTG) (CellTiter-Glo[®] Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток, Promega (Мэдисон, Висконсин)). По окончании 10 мин инкубации, при встряхивании, определяли люминесценцию с помощью люминометра Victor Wallac.

[0596] Соединение 9 снижало жизнеспособность клеток H1048 при IC₅₀ концентрации 0,5 нМ (Фиг. 10А) и клеток Molm-13 при примерной IC₅₀ концентрации 3 нМ (Фиг. 10 В). Данные по жизнеспособности клеток для дополнительных соединений изображены в таблицах 4-8.

Таблица 4: Жизнеспособность клеток H1048 при концентрации соединения 1 мкМ

Соединение №	Жизнеспособность клеток
ДМСО	100,00
9	7,50
30	8,55
31	84,29
32	10,62
33	8,76
34	12,95
35	15,49
36	10,64
37	55,04
38	8,35
39	58,32
40	12,95
41	9,42
42	8,70
43	7,97
44	13,82
45	12,70
46	9,35
47	8,91
48	9,03
49	7,67
50	15,83
51	94,94
52	9,22
53	8,51
54	8,11
55	7,63
56	29,12
57	12,36

Таблица 5: Жизнеспособность клеток H1048 при концентрации соединения 10 мкМ

Соединение №	Жизнеспособность клеток
ДМСО	100,00

5

10

15

20

25

30

9	7,93
30	8,34
31	26,82
32	10,77
33	8,21
34	8,34
35	12,40
36	7,51
37	10,48
38	7,89
39	19,88
40	13,64
41	9,37
42	8,68
43	7,63
44	14,28
45	9,89
46	11,46
47	8,58
48	6,89
49	6,10
50	13,40
52	10,30
51	24,09
53	8,09
54	6,12
55	7,94
56	26,33
57	8,70

Таблица 6: Жизнеспособность клеток MOLM-13 при указанных концентрациях соединения

35

40

45

Соединение №.	Концентрация (мкМ)	% ингибирования
ДМСО	0,1%	0
1	10	6
2	10	32
3	10	0
4	10	0
5	10	24
6	10	0

5	7	10	24
	8	10	42
	9	0,003	50
	10	10	18
	11	10	18
10	12	10	31
	13	10	0
	14	10	0
	15	10	19
	16	10	23
15	17	10	21
	18	10	3
	19	10	29
	20	10	19
	21	10	16
20	22	10	23
	23	10	34
	24	10	26
	25	10	20
	26	10	0
25	27	10	0
	28	10	0
	29	10	10
	30	1	50
	31	10	12
30	32	0.5	25
	33	0.003	50
	34	10	99
	35	10	93
	36	10	100
35	37	10	51
	38	0,3	50
	39	10	9
	40	0,02	50
	41	0,3	50
40	42	0,8	50
	43	10	100
	44	0,1	50
	45	1	59
	46	0,1	100

47	0,1	100
48	0,1	100
49	0,1	100
50	1	41
51	1	0
52	0,1	99
53	0,1	100
54	0,1	100
55	0,1	100
56	0,1	10
57	1	45
58	6	50
59	2,8	50
60	0,2	50
61	2,8	50
62	1	71
63	>1 *	50
64	10	13

* расчетное значение

Таблица 7: Жизнеспособность клеток MDA-MB-231 при концентрации соединения 1
мкМ

Соединение №	Жизнеспособность клеток
ДМСО	100,00
30	52,87
9	19,57
31	102,66
32	91,23
33	21,72
34	102,35
35	99,01
37	105,62
38	54,70
39	105,43
40	57,72
41	58,21
42	57,58
43	55,17
36	100,69
44	64,61

45	100,54
52	22,40
46	29,04
53	27,59
47	21,76
54	22,60
48	22,17
55	20,16
49	24,33
56	107,79
50	107,95
57	107,01
51	107,95

Таблица 8: Жизнеспособность клеток MDA-MB-231 при концентрации соединения 10 мкМ

Соединение №	Жизнеспособность клеток
ДМСО	100,00
30	26,30
9	19,05
31	107,39
32	44,33
33	19,76
34	44,37
35	64,83
37	97,71
38	27,60
39	100,75
40	49,96
41	29,98
42	30,53
43	23,74
36	53,36
44	56,46
45	46,69
52	20,54
46	24,07
53	21,34
47	19,30

54	22,38
48	21,67
55	19,04
49	19,73
56	101,24
50	95,73
57	51,97
51	102,80

Фармацевтические композиции

Парентеральная фармацевтическая композиция

[0597] Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно и тому подобным образом) от 0,1 мг до 100 мг водорастворимой соли/самостоятельно растворимого вещества/солюбилизующего комплекса соединения согласно предпочтительному варианту реализации растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Смесь включают в дозированную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Инъекционная фармацевтическая композиция

[0598] Для приготовления инъекционного состава смешивают от 0,1 мг до 100 мг соединения формулы II, 2,0 мл буферного раствора NaOAc (0,4 М), HCl (1 N) или NaOH (1 М) (по необходимости - до заданного pH), воду (дистиллированную, стерильную) (по необходимости - до 20 мл). Все из вышеуказанных компонентов, кроме воды, объединяют и перемешивают при слабом нагревании по необходимости. Затем добавляют достаточное количество воды.

Пероральная фармацевтическая композиция

[0599] Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с 750 мг крахмала. Смесь включают в пероральную дозированную лекарственную форму, такую как твердая желатиновая капсула, или от 0,1 мг до 100 мг соединения гранулируют со связующим раствором, таким как раствор крахмала с подходящим разбавителем, таким как микрокристаллическая целлюлоза или ей подобные, разрыхлителем, таким как кроскармеллоза натрия, сушат полученную смесь, добавляют скользящее вещество и прессуют в таблетку, подходящую для перорального введения.

Фармацевтическая композиция для сублингвального приема (пастилки для рассасывания)

[0600] Для приготовления фармацевтической композиции для поступления при буккальном введении, такой как пастилки для рассасывания, от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с 420 мг растертого в пудру сахара/маннитола/ксилитола или таких Сахаров, которые передают системе отрицательную теплоту растворения, 1,6 мл кукурузного сиропа, 2,4 мл дистиллированной воды, и 0,42 мл экстракта мяты или другого ароматизатора. Смесь перемешивают и вливают в форму для образования пастилки для рассасывания, которая подходит для буккального введения.

Подъязычные таблетки для рассасывания

[0601] Подъязычные таблетки для рассасывания готовят перемешиванием 48,5% по массе соединения согласно предпочтительному варианту реализации, 20% по массе

микрокристаллической целлюлозы (KG-802), 24,5% по массе маннитола, или модифицированной декстрозы, или комбинации, которая способствует скорейшему растворению во рту прессованной таблетки, 5% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (50 мкМ) и 2% по массе стеарата магния. Таблетки производят прямым прессованием (AAPS PharmSciTech. 2006; 7(2):E41). Общая масса прессованной таблетки составляет 150 мг. Приготовление лекарственной формы включает перемешивание заданного количества соединения согласно предпочтительному варианту реализации с полным количеством микрокристаллической целлюлозы (МСС) и маннитола/модифицированной декстрозы или комбинации и двух третей количества низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC) с помощью миксера с движением в трех измерениях и ручным управлением (Inversina®, Bioengineering AG, Switzerland) в течение 4,5 минут. Все количество стеарата магния (MS) и оставшуюся треть количества L-HPC добавляют за 30 секунд до окончания перемешивания.

Фармацевтическая композиция для ингаляций

[0602] Для приготовления фармацевтической композиции для доставки путем ингаляции от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с 50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0,9% водн. NaCl. Смесь помещают в устройство доставки ингаляционных препаратов, такое как индивидуальный аэродинамический ингалятор, который подходит для ингаляционного введения.

Фармацевтическая композиция в виде суспензии для ингаляций

[0603] В другом варианте реализации соединение согласно предпочтительному варианту реализации (от 0,1 мг до 100 мг) суспендируют в стерильной воде (100 мл); добавляют Спан 85 (1 г), затем добавляют декстрозу (5,5 г) и аскорбиновую кислоту (10 мг). Добавляют бензалкония хлорид (3 мл в виде водный раствора 1:750) и корректируют pH до 7 добавлением фосфатного буфера. Суспензию помещают в стерильные индивидуальные аэродинамические ингаляторы.

Фармацевтическая композиция для трансдермальных пластырей

[0604] Для приготовления фармацевтической композиции для транс дермального поступления от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации закладывают в или наносят на пластырь с единичным адгезивным покрытием. Затем полученный пластырь прикрепляют на кожу с помощью адгезионного покрытия для транс дермального введения. Фармацевтическая композиция для геля местного действия

[0605] Для приготовления фармацевтической композиции для геля местного действия от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с 1,75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного спирта USP. Затем полученную гелевую массу помещают в контейнеры, такие как тубы, подходящие для местного введения.

Офтальмологические растворы

[0606] Для приготовления фармацевтической композиции офтальмологического раствора от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтруют с применением фильтра 0,2 мкм. Затем полученный изотонический раствор помещают в устройство доставки офтальмологических растворов, такое как глазные тубик-капельницы, подходящие для офтальмологического введения. Растворы для назального спрея

[0607] Для приготовления фармацевтического раствора спрея назального от 0,1 мг до 100 мг соединения согласно предпочтительному варианту реализации смешивают с

30 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора (рН 4,4). Раствор помещают в устройство для назального введения, выполненное с возможностью доставки 100 мкл спрея при каждом использовании.

[0608] Несмотря на то, что настоящее изобретение проиллюстрировано и подробно описано на чертежах и в приведенном описании, такие изображения и описания должны рассматриваться в качестве пояснения и примера, а не как его ограничивающие.

Раскрытие изобретения не ограничено описанными вариантами реализации. Другие варианты раскрытых вариантов реализации могут быть осмыслены и воплощены специалистами в данной области техники при осуществлении заявленного изобретения на практике после изучения чертежей, описания и прилагаемой формулы изобретения.

[0609] Все ссылки, приведенные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. В тех случаях, когда включенные в ссылку публикации, патенты или заявки на патент противоречат раскрытию, содержащемуся в описании изобретения, то описание изобретения предназначено для того, чтобы заменить собой и/или иметь преимущественную силу над любым противоречащим материалом.

[0610] Если не определено иначе, то все термины (включая технические и научные термины) должны иметь обычное и общепринятое значение для среднего специалиста в данной области техники и не должны быть ограничены специальным или

специализированным значением, кроме тех случаев, когда это явно определено в настоящем описании. Необходимо отметить, что применение конкретной терминологии при описании конкретных отличительных признаков или аспектов изобретения не должно давать основания полагать, что терминология в настоящем описании пересмотрена, чтобы ограничивать добавление любых специфических характеристик признаков или аспектов изобретения, с которыми ассоциируется данная терминология.

[0611] Подразумевается, что в местах, где приведен диапазон значений, верхний и нижний предел и любая промежуточная величина между верхним и нижним пределом диапазона включены в варианты реализации.

[0612] Термины и словосочетания, используемые в настоящей заявке, а также их разновидности, особенно в прилагаемой формуле изобретения, кроме случаев, где явно изложено иначе, должны быть истолкованы как неограничивающие, в отличие от ограничивающих. В качестве примера вышеизложенного, термин «включающий»

следует понимать как «включающий без ограничения», «включающий, но не ограничивающийся ими», или тому подобное; термин «представляющий собой» в

контексте настоящего описания является синонимом «включающий», «содержащий» или «характеризующийся тем, что» и является всеобъемлющим или неограничивающим и не исключает дополнительных, неизложенных элементов или стадий способа; термин «имеющий» следует понимать как «содержащий по меньшей мере»; термин «включает» следует понимать как «включает, но не ограничивается»; термин «пример» применяется

для того, чтобы привести иллюстративные примеры предмета обсуждения, а не исчерпывающий или ограничивающий их список; прилагательные, такие как «известный», «общепринятый», «стандартный», и термины схожего значения не должны быть истолкованы как ограничивающие описываемый предмет данным периодом времени или предметом, доступным в данный момент времени, а, напротив, их следует понимать, как охватывающие известные, общепринятые или стандартные технологии, доступные или известные сейчас или в любой момент времени в будущем; и

использование таких терминов как «предпочтительно», «предпочтительный», «желаемый» или «желательный» и слов со сходным значением не следует понимать как

подразумевающее, что конкретные признаки являются критичными, существенными или даже важными для структуры или функционирования настоящего изобретения, а, напротив, они лишь предназначены для выделения альтернативных или дополнительных признаков, которые могут быть или не могут быть применены в конкретном варианте реализации настоящего изобретения. Подобным образом, группу элементов, связанных союзом «и», не следует понимать как требование того, что все без исключения из этих предметов должны присутствовать в данной группе, а напротив, их следует понимать как «и/или», кроме случаев, где это явно изложено иначе. Подобным образом, группу элементов, связанных союзом «или», не следует понимать как требование взаимного исключения в данной группе, а, напротив, их следует понимать как «и/или», кроме случаев, где это явно изложено иначе.

[0613] Что касается использования в настоящем описании по существу любых терминов в форме множественного и/или единственного числа, специалисты в данной области техники могут переводить их из множественного числа в единственное и/или из единственного числа во множественное в соответствии с контекстом и/или применением. Различные перестановки единственного/множественного числа могут быть специально использованы в целях ясности. Формы единственного числа не исключают формы множественного числа. Единственный элемент или другой блок могут выполнять функции нескольких элементов, приведенных в формуле изобретения. Сам факт того, что некоторые меры перечислены в разных взаимозависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что комбинация этих мер не может быть использована для получения преимущества. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не следует толковать как ограничивающие его объем.

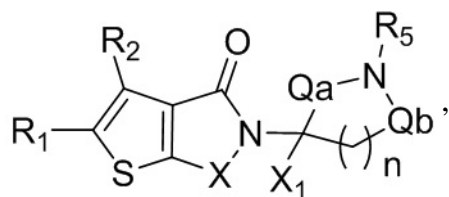
[0614] Далее специалистам в данной области техники будет понятно, что, если подразумевается точное число того, что изложено в формуле изобретения, то такое намерение будет в явном виде изложено в пункте формулы изобретения, а в отсутствие такого изложения отсутствует и таковое намерение.

[0615] Все числа, выражающие количества компонентов, условия реакции и тому подобное и используемые в описании изобретения, во всех возможных случаях следует понимать с возможной поправкой в виде слова «примерно». Соответственно, если не указано иное, то числовые параметры, изложенные в настоящем документе, являются приблизительной величиной, которая может варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые предполагается получить с помощью настоящего изобретения. Как минимум и без попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом любого пункта формулы изобретения в любой заявке, притязающей на приоритет по отношению к настоящей заявке, числовой параметр следует толковать с учетом числа значащих знаков и общепринятого подхода к округлению.

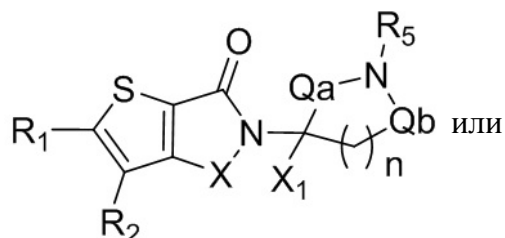
[0616] Более того, любой один из указанных выше вариантов реализации может быть применен отдельно или в комбинации с любым одним или более указанным выше вариантом реализации. Кроме того, хотя вышеизложенное описано в подробностях в виде иллюстраций и примеров с целью придания ясности и понимания, для специалиста в данной области техники очевидно, что на практике могут быть осуществлены конкретные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не следует толковать как ограничивающие объем настоящего изобретения конкретными вариантами реализации и примерами, изложенными в настоящем описании, а, напротив, они также охватывают все модификации и альтернативы, входящие в истинный объем и сущность настоящего изобретения.

(57) Формула изобретения

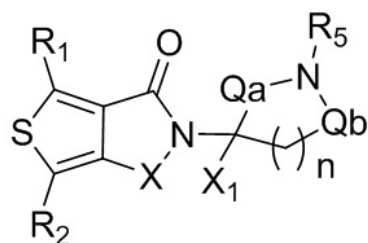
1. Соединение формулы (IIa)



формулы (IIb)



формулы (IIc)



или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_2 представляют собой:

(i) R₁ представляет собой  и R₂ представляет собой H; или

(ii) R₁ представляет собой H и R₂ представляет собой ; или

(iii) R_1 представляет собой Н и R_2 представляет собой L-Y или

(iv) R_1 представляет собой L-Y и R_2 представляет собой H;

R_5 представляет собой H ;

X представляет собой CH_2 или $\text{C}=\text{O}$;

X_1 представляет собой Н или дейтерий;

X_2 представляет собой $(CH_2)_n$ или NH ;

X_3 представляет собой O или S;

а представляет собой целое число 1;

n представляет собой целое число 2 или 3;

m представляет собой целое число 0 или 1;

каждый Qa и Qb представляет собой C=O;

L представляет собой $-Z_1(R_6-NH-R_6)_f-Z_2-$ или $-Z_1-(R_6-NH(C=O)NH-R_6)_f-Z_2-$;

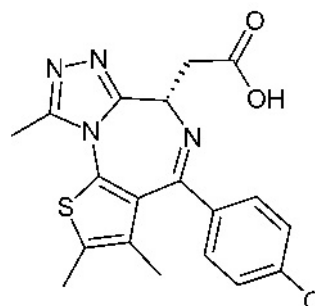
каждый t представляет собой целое число 1;

Z_1 и Z_2 представляет собой независимо $-O-$; $-NH-$ или $-(CO)NHR_6-$;

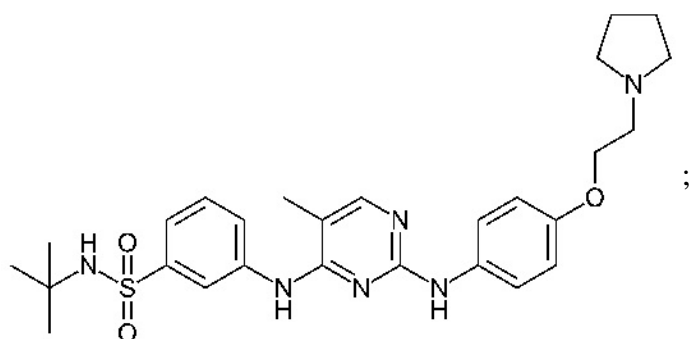
каждый R_6 независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкил;

R_8 представляет собой C_6-C_{10} арил, пиридил и Y_1 ; где каждый указанный арил и пиридил независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила, N-амидо и ди(C_1-C_6 алкил)амино; и

Y и Y_1 каждый независимо представляет собой

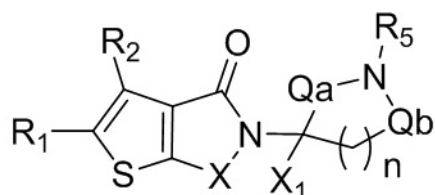


или



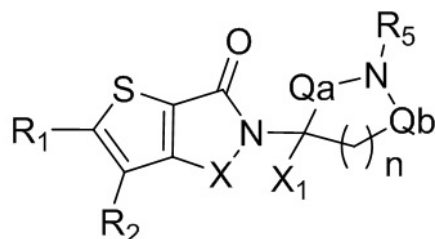
где Y дериватизирован с возможностью присоединения к L и Y_1 дериватизирован с возможностью присоединения к X_2 .

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIa)



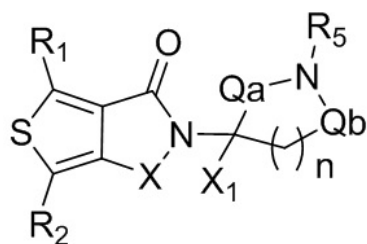
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIb)



или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIc)



или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где n представляет собой целое число 2.

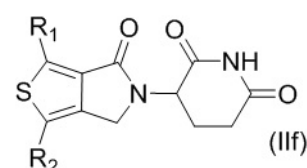
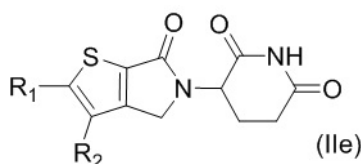
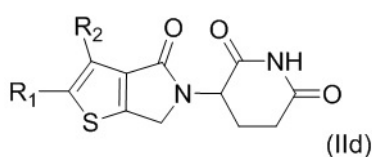
6. Соединение по любому из пп. 1-4, где n представляет собой целое число 3.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где X представляет собой CH₂.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где X представляет собой C=O.

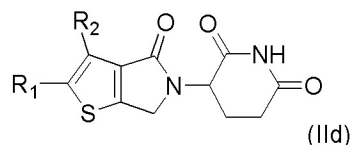
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где X₁ представляет собой H.

10. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIId), (IIe) или (IIIf):



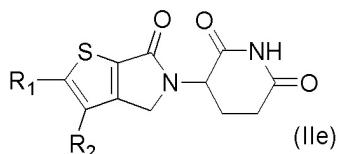
или их фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IIId)



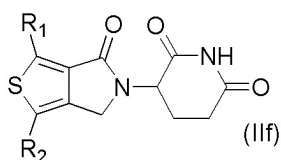
или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IIe)



или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IIIf)



или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R₁ представляет собой $\text{---}(\text{---})^m\text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{C}(\text{X}_3)=\text{X}_2\text{---R}_8$.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, где R₂ представляет собой $\text{---}(\text{---})^m\text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{C}(\text{X}_3)=\text{X}_2\text{---R}_8$.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где X_3 представляет собой O.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, где X_3 представляет собой S.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где X_2 представляет собой $(CH_2)_a$ и a представляет собой целое число 1.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, где X_2 представляет собой NH.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где R_8 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила, N-амидо и ди(C_1-C_6 алкил)амино.

21. Соединение по п. 20, где R_8 представляет собой монозамещенную фенильную группу.

22. Соединение по п. 20, где R_8 представляет собой дизамещенную фенильную группу.

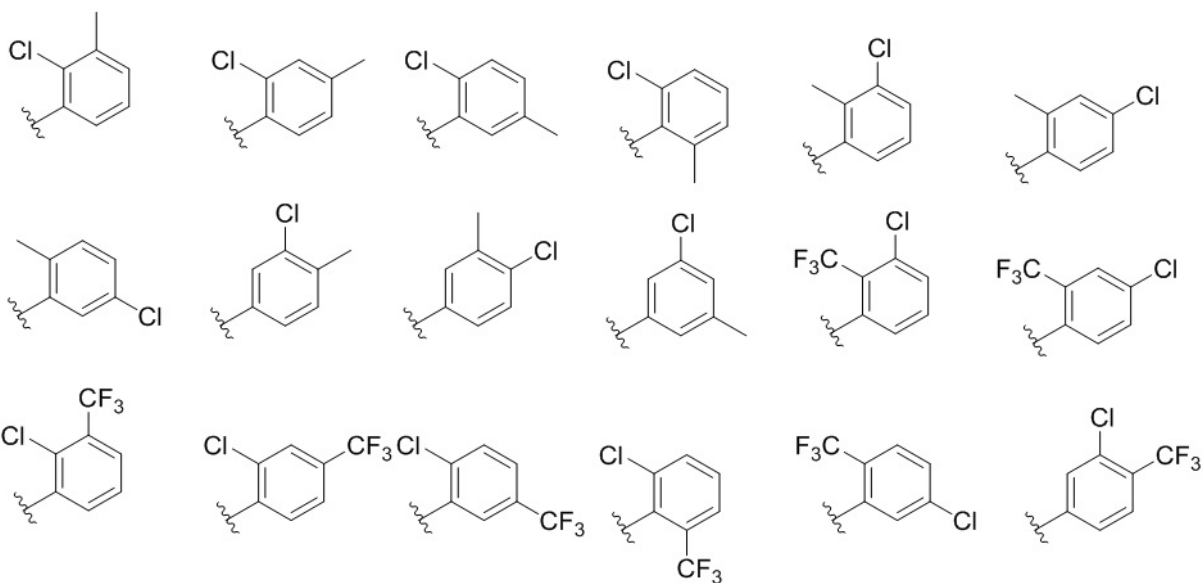
23. Соединение по п. 20, где R_8 представляет собой тризамещенную фенильную группу.

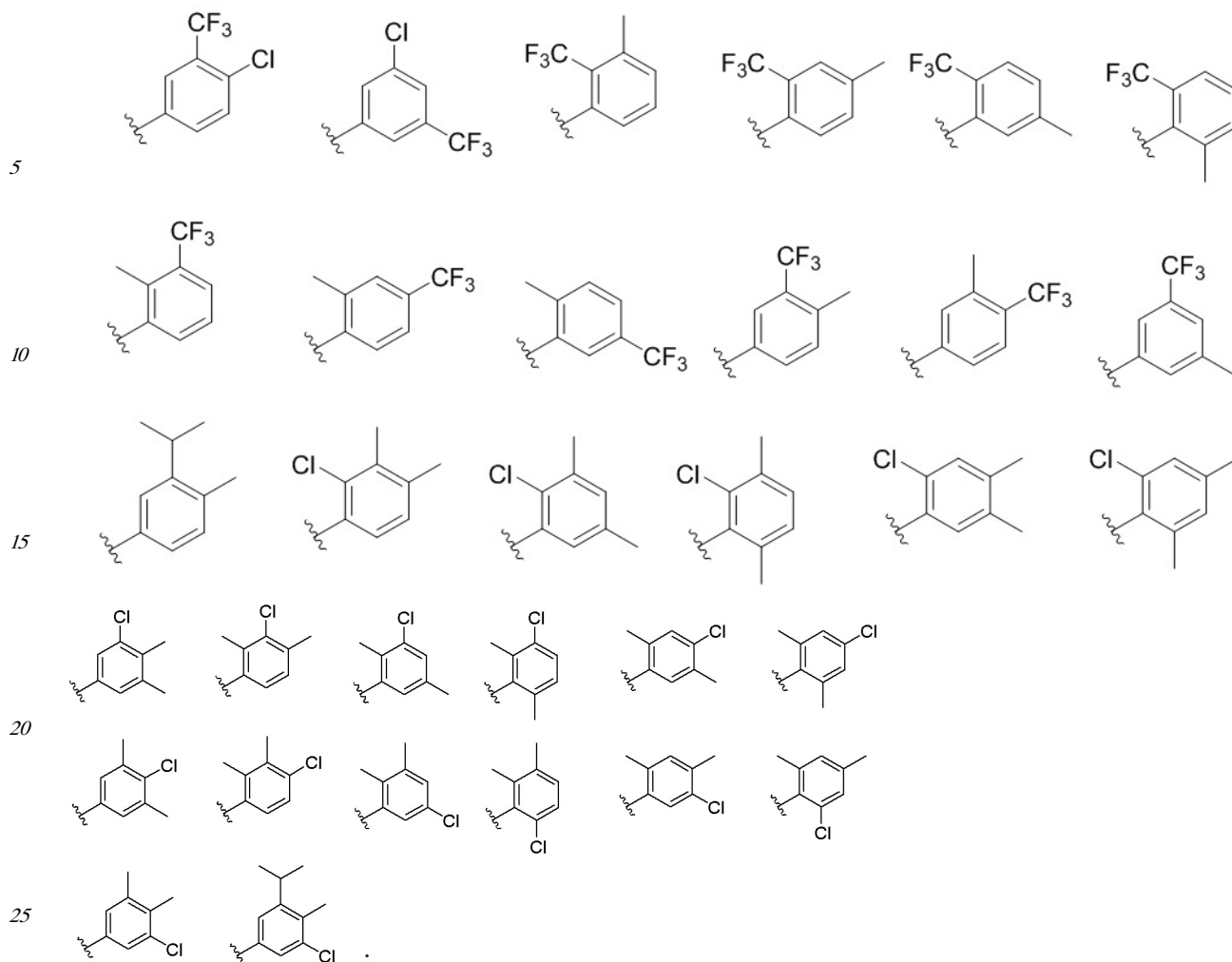
24. Соединение по любому из пп. 20-23, где R_8 представляет собой фенильную группу, замещенную галогеном.

25. Соединение по любому из пп. 20-23, где R_8 представляет собой фенильную группу, замещенную незамещенным C_1-C_6 алкилом.

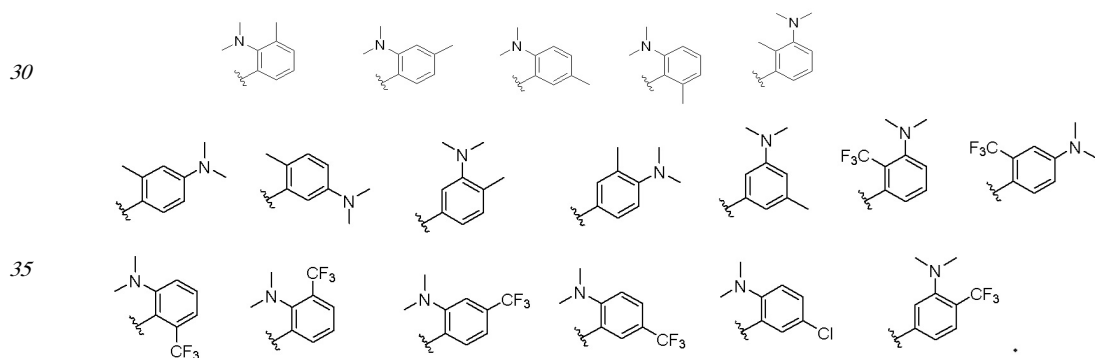
26. Соединение по любому из пп. 20-23, где R_8 представляет собой фенильную группу, замещенную незамещенным C_1-C_6 алкилом и галогеном.

27. Соединение по любому из пп. 1-20, где R_8 выбран из:

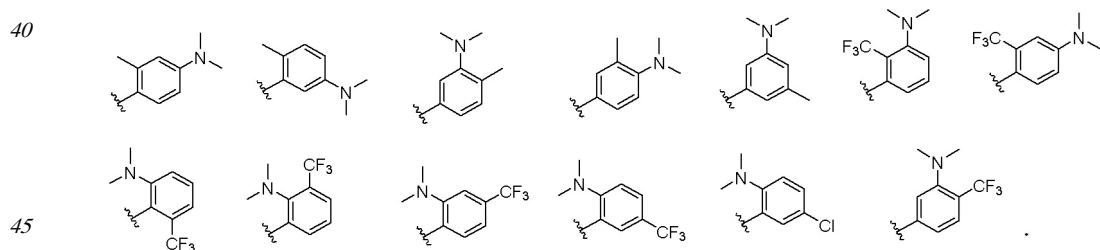




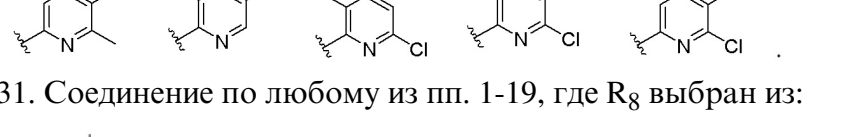
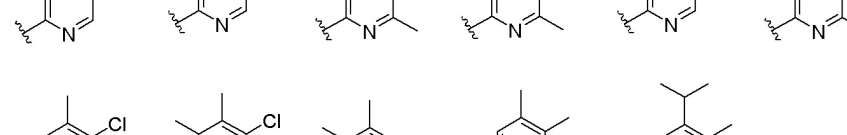
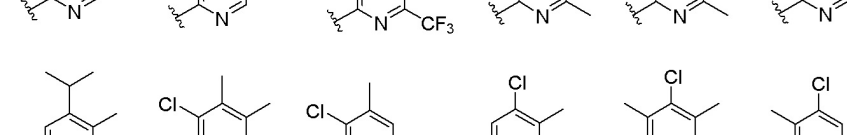
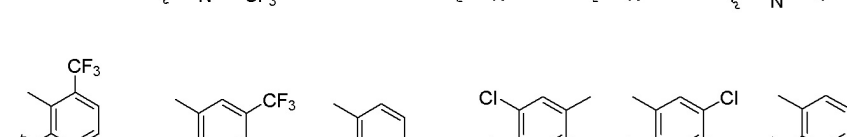
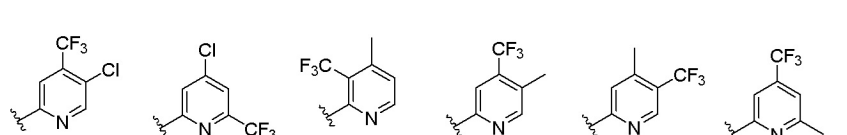
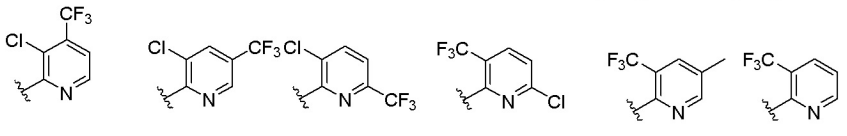
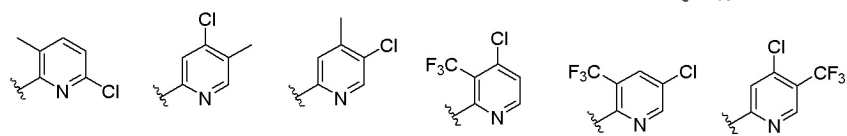
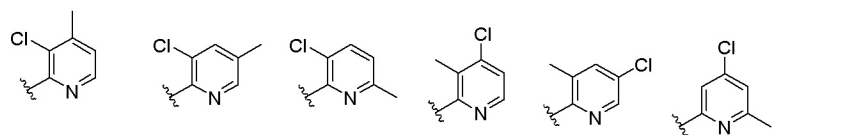
28. Соединение по любому из пп. 1-20, где R₈ выбран из:



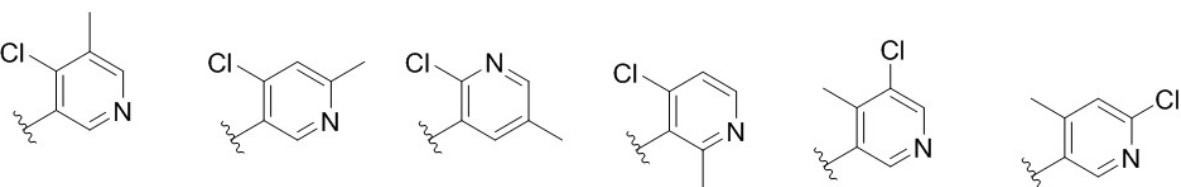
29. Соединение по любому из пп. 1-20, где R₈ выбран из:

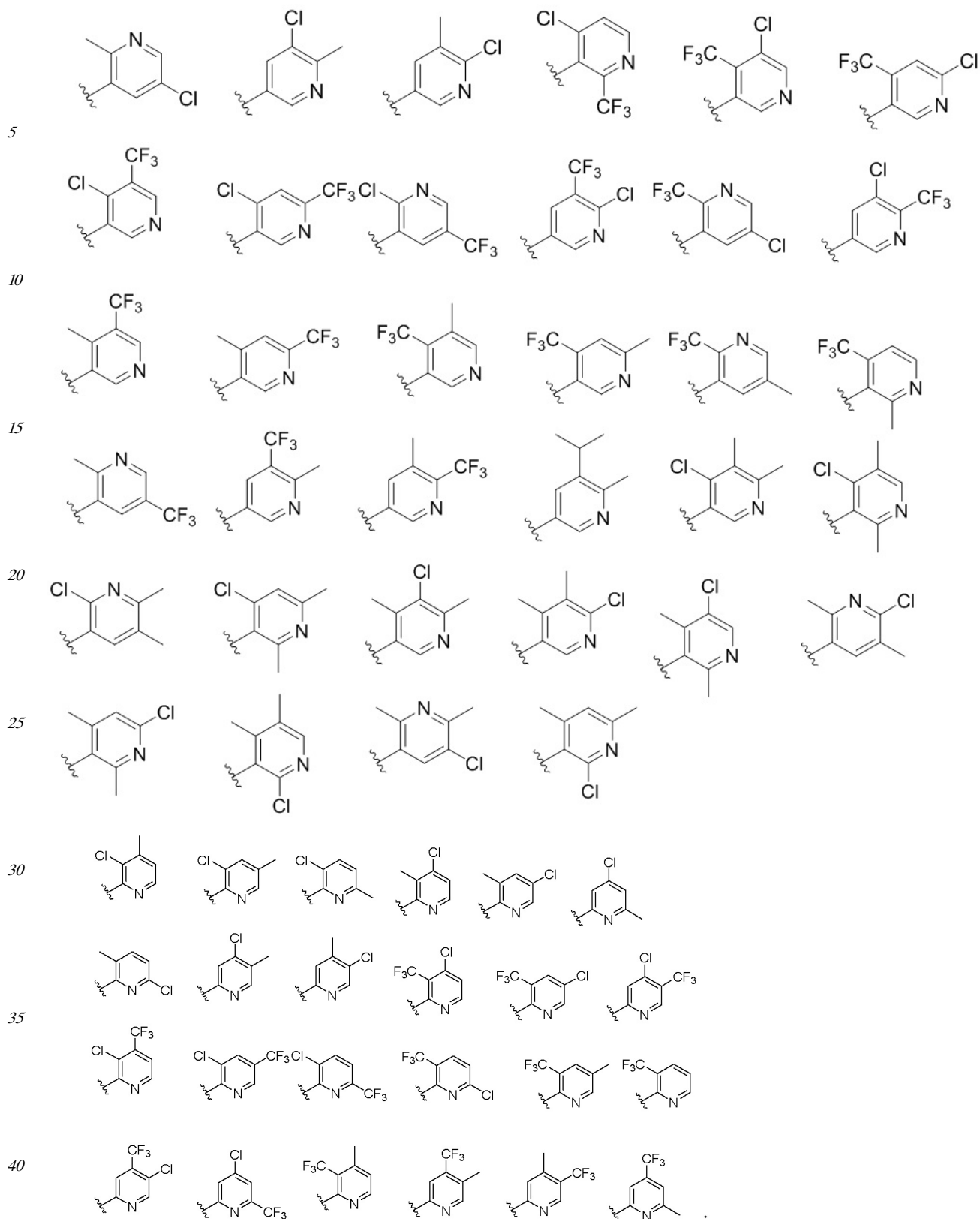


30. Соединение по любому из пп. 1-19, где R₈ выбран из:



31. Соединение по любому из пп. 1-19, где R₈ выбран из:

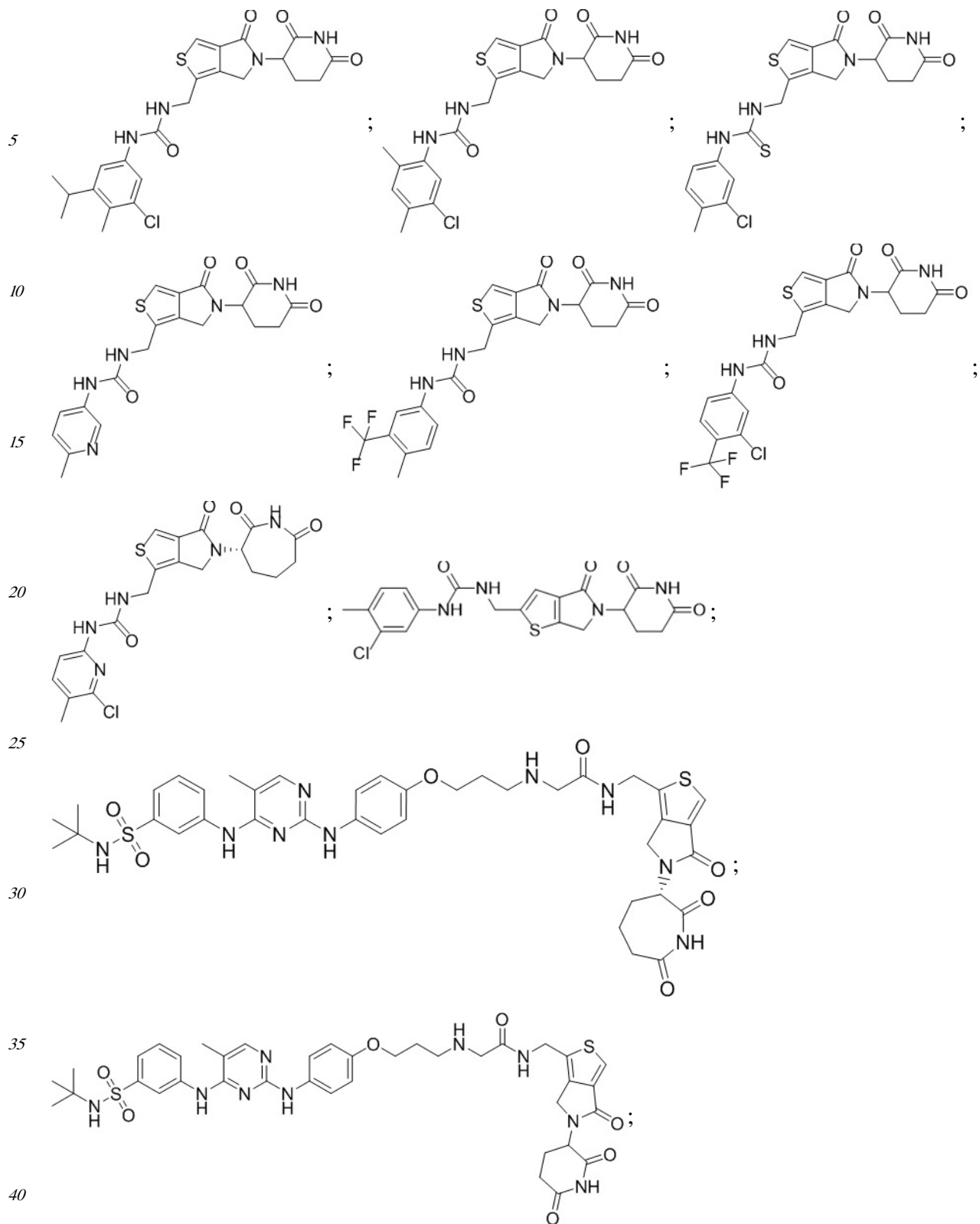


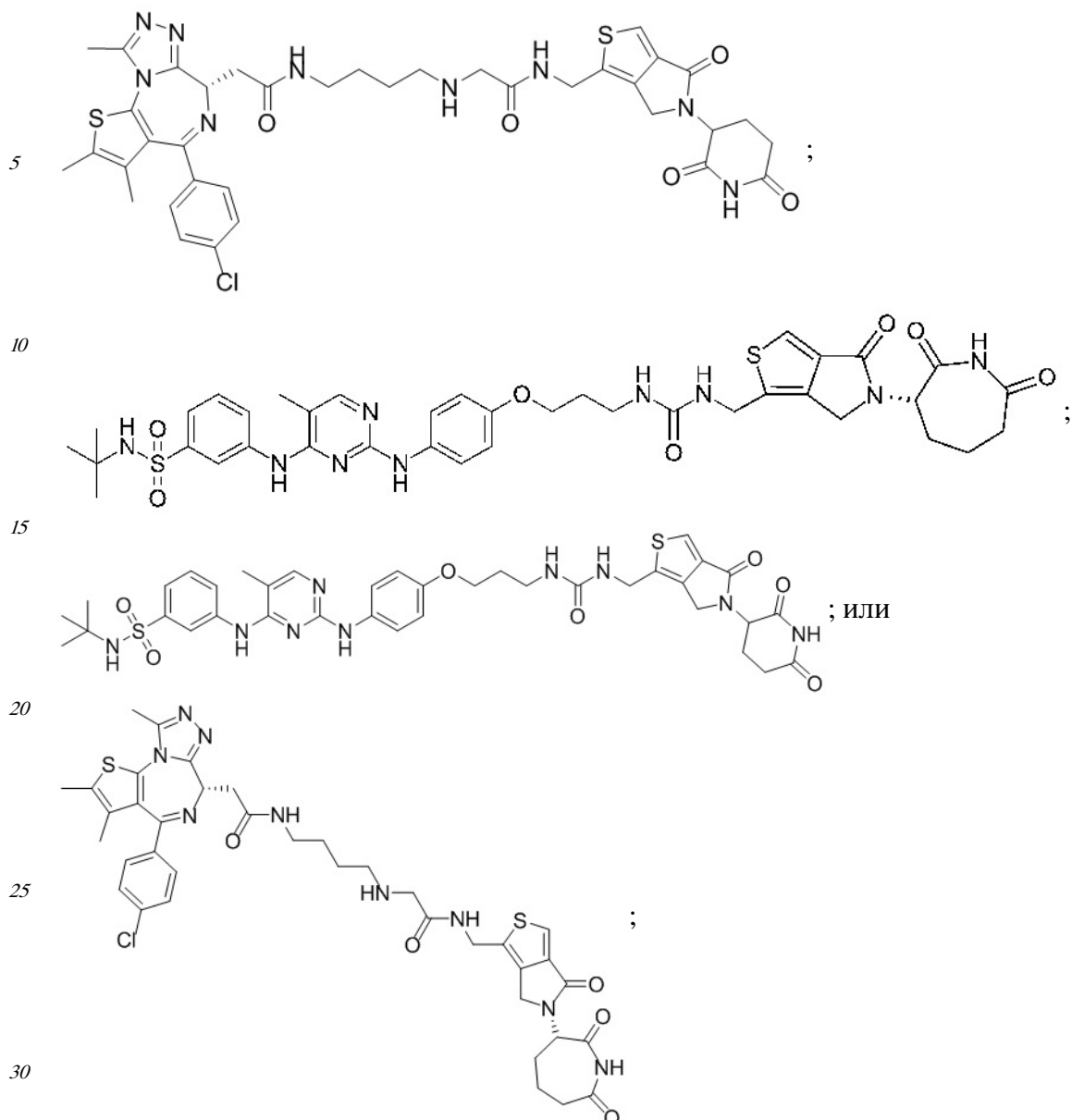


32. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой:

45

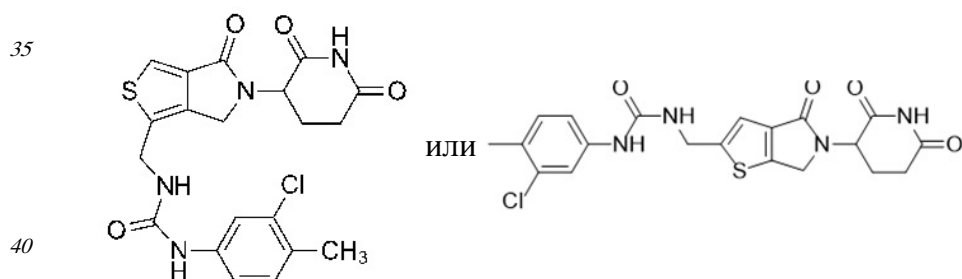






или их фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой



или их фармацевтически приемлемую соль.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, где указанное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

35. Фармацевтическая композиция для лечения, уменьшения или предотвращения заболевания, расстройства или состояния, связанного с белком, выбранным из цитокина, aiolos, ikaros, helios, CK1 α , GSPT1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль и по

меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, приготовленная в форме для перорального, парентерального, местного, офтальмологического, ингаляционного, назального или внутривенного введения.

5 37. Фармацевтическая композиция по п. 35 или 36, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, в которой указанный второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из противовоспалительных агентов, противораковых агентов, иммуностимулирующих агентов и иммуносупрессивных
10 агентов.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, в которой указанный второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

15

20

25

30

35

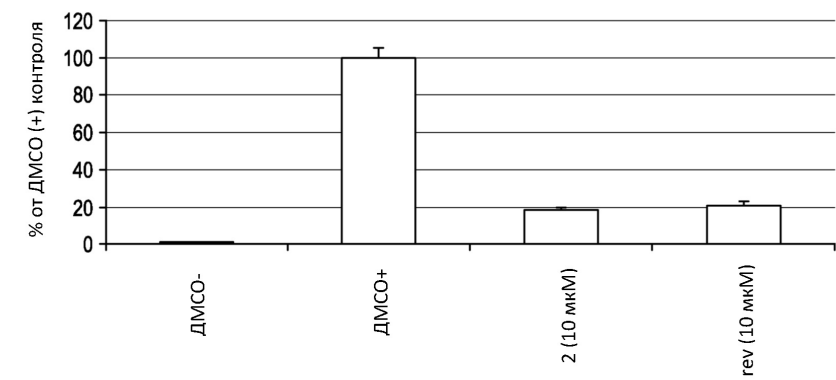
40

45

1

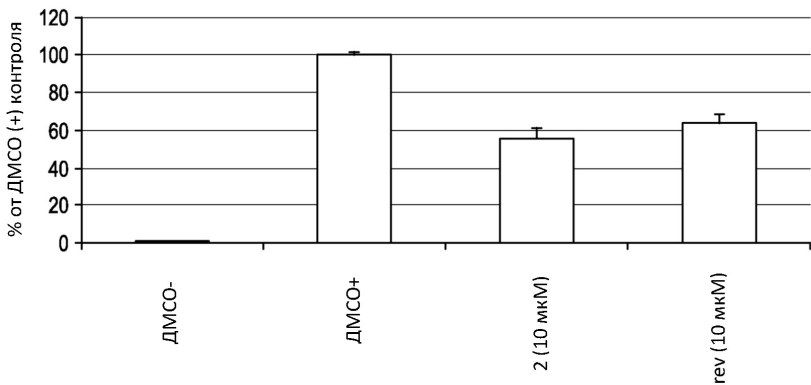
1/9

Экспрессия ИЛ-1-бета в CD14+ моноцитах, стимулированных ЛПС



ФИГ.1

Экспрессия ИЛ-1-бета в CD14+ моноцитах, стимулированных ЛПС

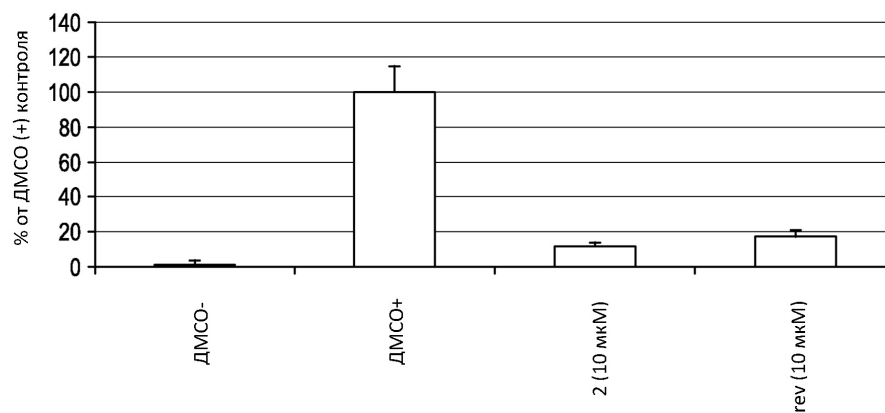


ФИГ.2

2

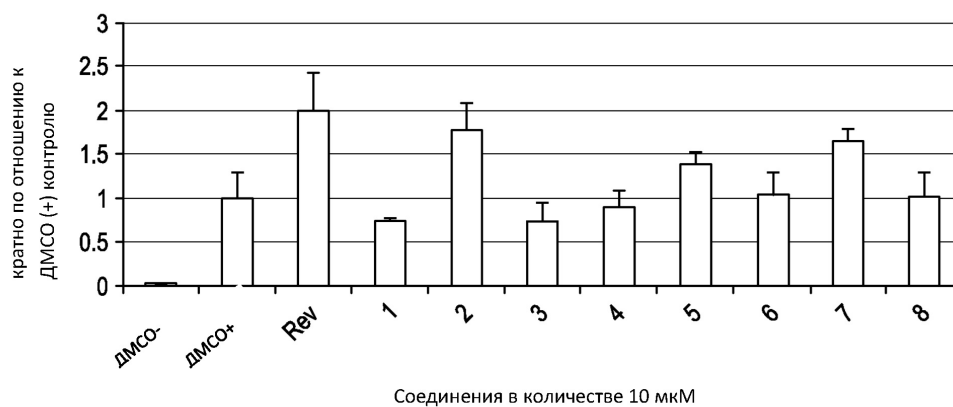
2/9

Экспрессия ФНО- α в CD14+ моноцитах, стимулированных ЛПС



ФИГ.3

Экспрессия ИЛ-2 в анти - CD3 индуцированных МКПК



Соединения в количестве 10 мкМ

ФИГ.4

3/9

Экспрессия ИЛ-1-бета в МКПК, стимулированных ЛПС



ФИГ.5

Экспрессия ИЛ-6 в МКПК, стимулированных ЛПС



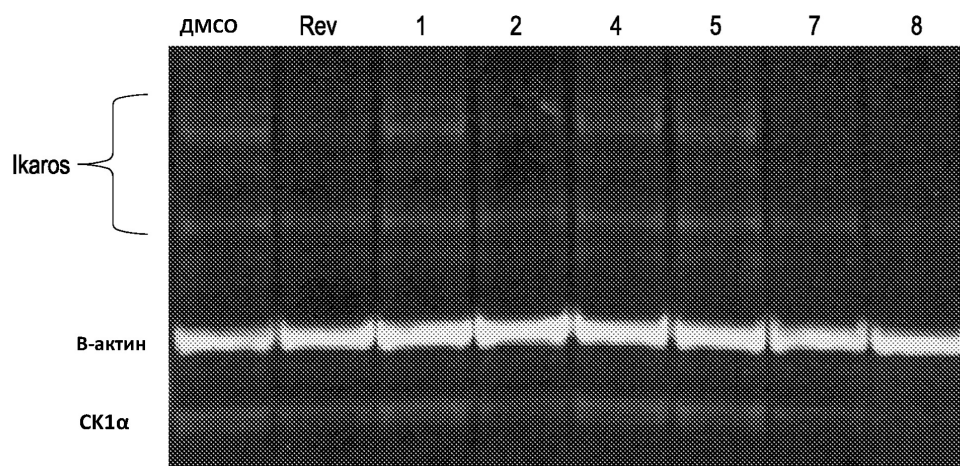
ФИГ.6

4/9

Экспрессия ФНО-альфа в МКПК, стимулированных ЛПС

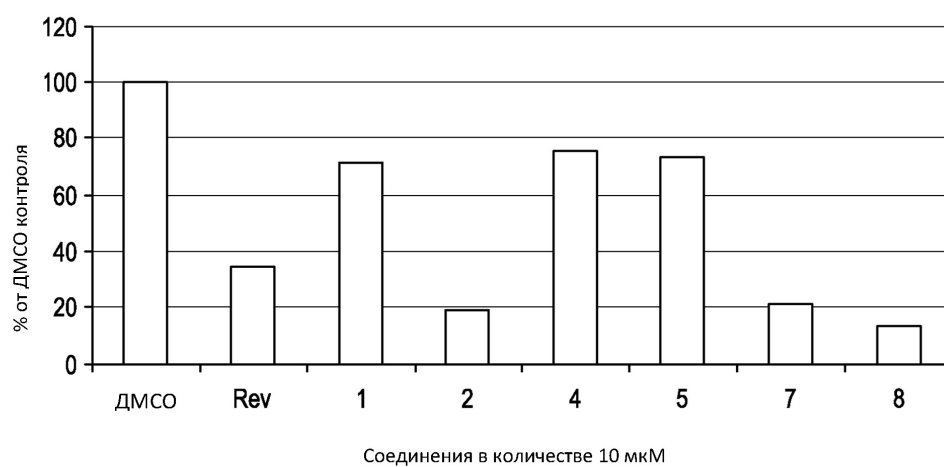


ФИГ.7



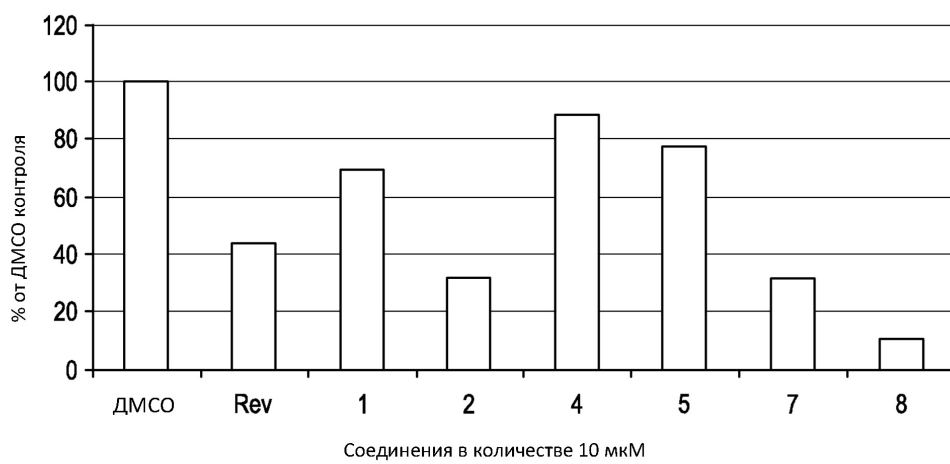
ФИГ.8А

5/9

Уровни белка SK1 α в клетках Юркат

ФИГ.8В

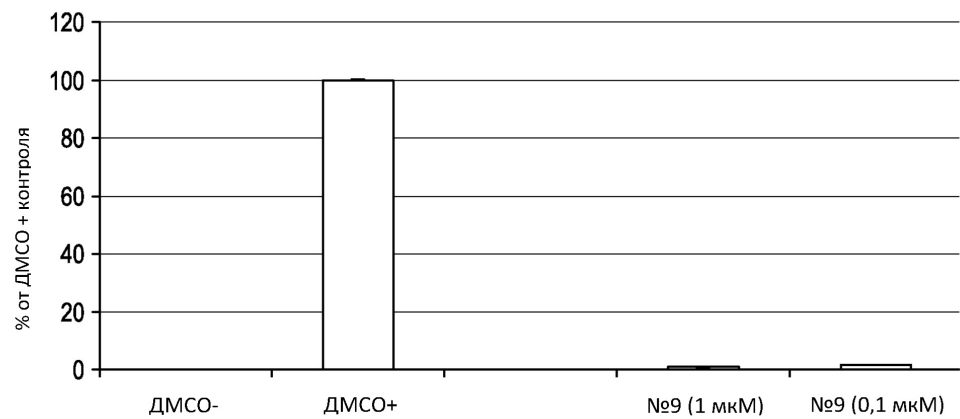
Уровни белка Ikaros в клетках Юркат



ФИГ.8С

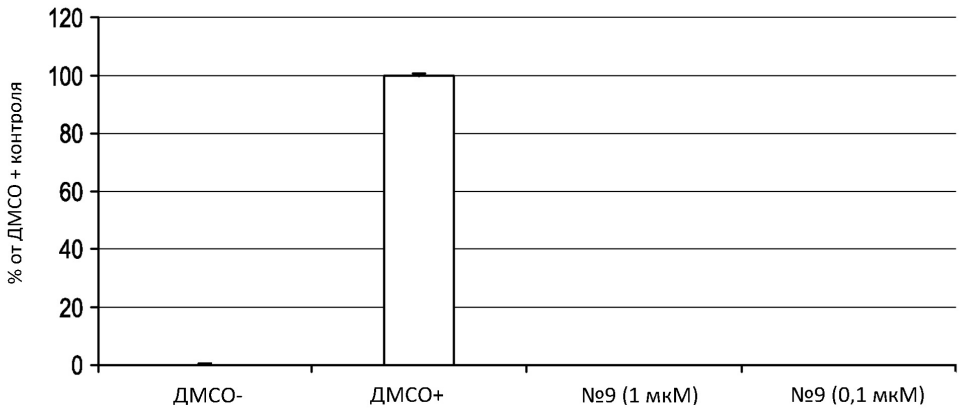
6/9

Экспрессия ИЛ-1-бета в МКПК, стимулированных ЛПС



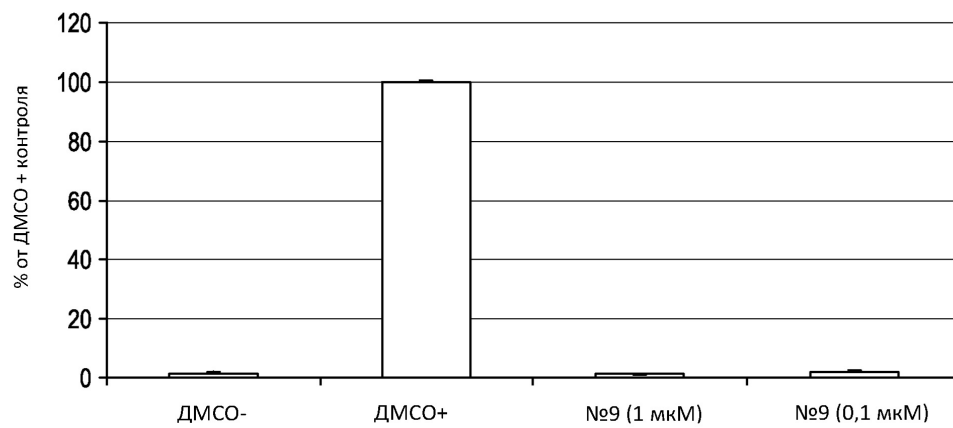
ФИГ.9А

Экспрессия ИЛ-6 в МКПК, стимулированных ЛПС



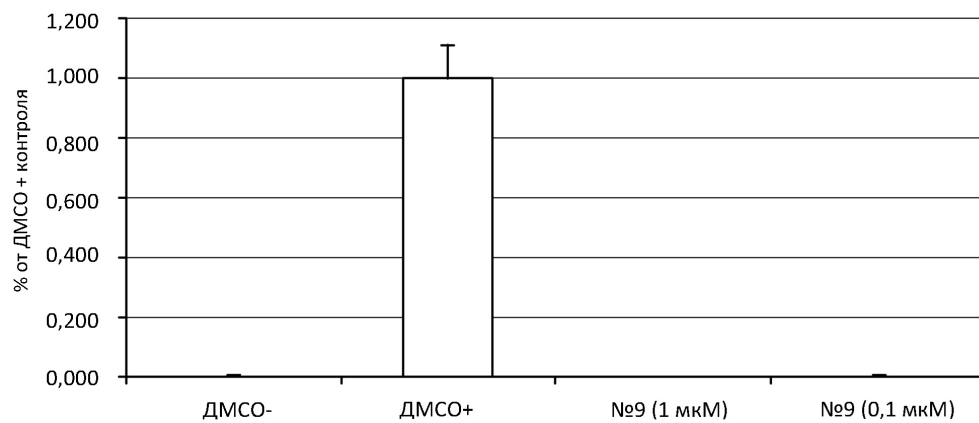
ФИГ.9В

7/9

Экспрессия ФНО- α в МКПК, стимулированных ЛПС

ФИГ.9С

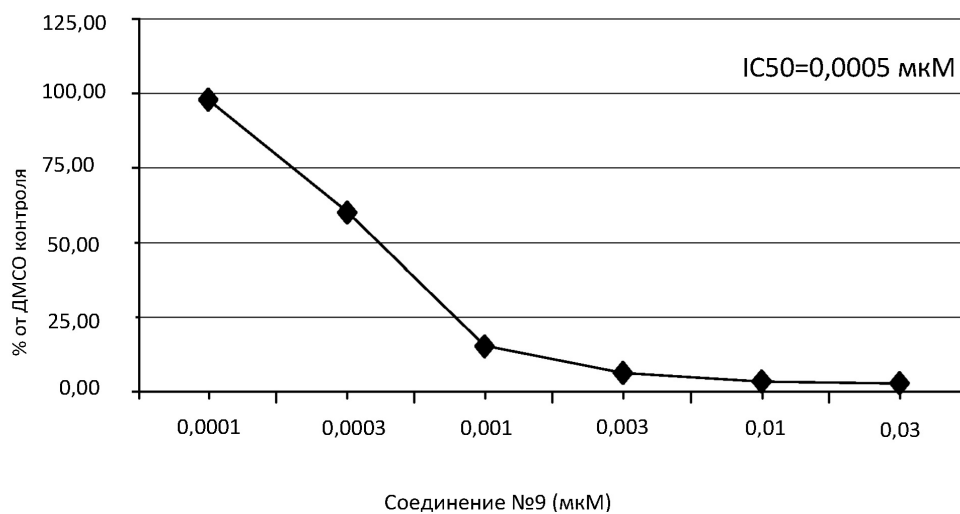
Экспрессия ИЛ-2 в анти - CD3 индуцированных МКПК



ФИГ.9D

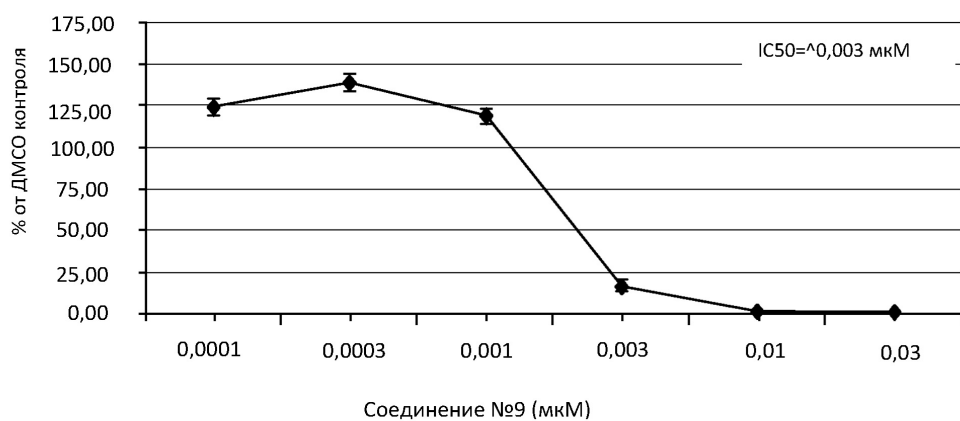
8/9

СТГ анализ пролиферации в клетках H1048 (МРЛ)

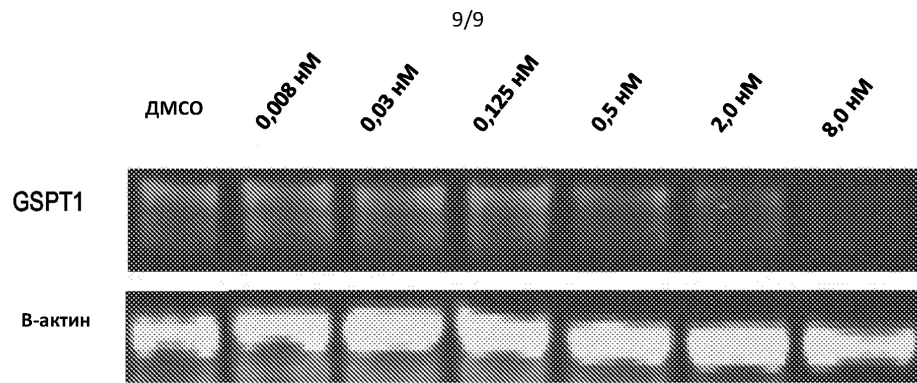


ФИГ.10А

СТГ анализ пролиферации в клетках Molm-13 (ОМЛ)

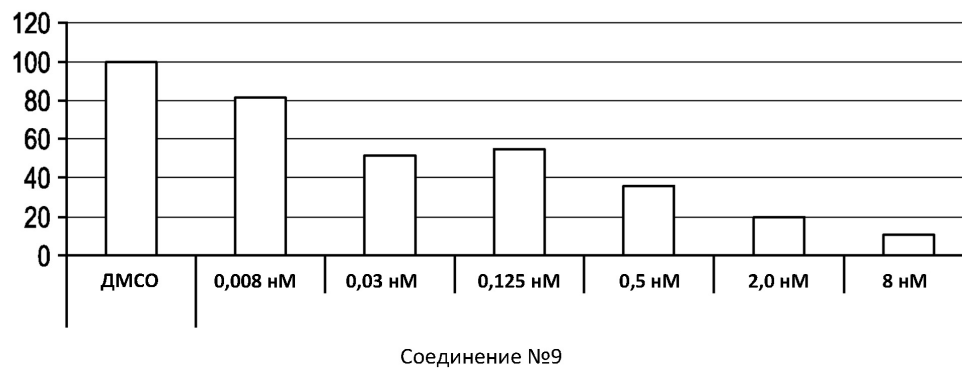


ФИГ.10В



ФИГ.11А

Экспрессия белка GSPT1 в клетках Molm-13 (ОМЛ)



ФИГ.11В