

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

(21)(22) Заявка: 2012105071/04, 15.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.07.2009 US 12/503,776

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2013 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.02.2012(86) Заявка РСТ:  
US 2010/002020 (15.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/008302 (20.01.2011)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

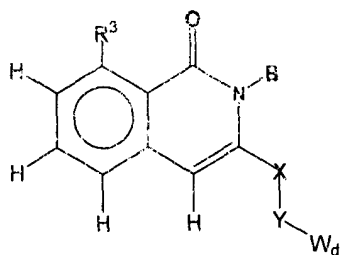
Интеллеклайн, Инк. (US)

(72) Автор(ы):

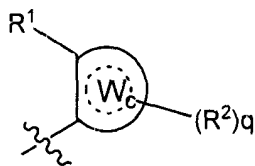
РЕН Пингда (US),  
ЛИУ Йи (US),  
УИЛСОН Трой Эдвард (US),  
ЛИ Лианшенг (US),  
ЧАН Катрина (US),  
РОММЕЛЬ Кристиан (US)(54) **НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ**

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I-1:



## Формула I-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где  
В представляет собой группировку формулы II:

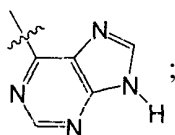
## Формула II

где W<sub>c</sub> представляет собой арил, гетероарил или циклоалкил, и  
q представляет собой целое число 0 или 1;A  
1  
2  
0  
1  
0  
5  
0  
7  
1  
A  
RU  
2  
0  
1  
2  
1  
0  
5  
0  
7  
1  
ARU  
2  
0  
1  
2  
1  
0  
5  
0  
7  
1  
A

X отсутствует или представляет собой  $-(CH(R^9))_z-$ , и z представляет собой целое число 1;

Y представляет собой  $-N(R^9)-$ ;

$W_d$  представляет собой:



$R^1$  представляет собой водород, алкил или галогено;

$R^2$  представляет собой алкил или галогено;

$R^3$  представляет собой водород, алкил или галогено;

каждый из  $R^9$  независимо представляет собой водород, алкил или гетероциклоалкил;

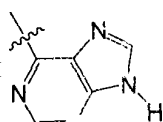
и где если  $W_c$  представляет собой арил, q равен 0, и  $R_1$  выбран из водорода, метила или фторо; то  $R_3$  не представляет собой метил.

2. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ , -Cl или -F.

3. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой -Cl или -F.

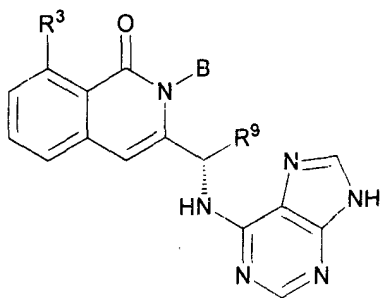
4. Соединение по п.1, где X представляет собой  $-(CH(R^9))_z-$ , где  $R^9$  представляет собой метил и  $z=1$ ; и

$W_d$  представляет собой



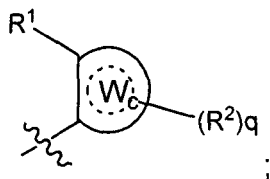
5. Соединение по п.4, где соединение преимущественно находится в (S)-стереохимической конфигурации.

6. Соединение формулы V-A2:



Формула V-A2

или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой группировку формулы II:



Формула II

где  $W_c$  представляет собой арил, гетероарил или циклоалкил;

q представляет собой целое число 0 или 1;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, алкил или галогено;

R<sup>2</sup> представляет собой алкил или галогено;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, алкил или галогено;

каждый из R<sup>9</sup> независимо представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

где, если W<sub>c</sub> представляет собой арил, q равен 0, и R<sub>1</sub> выбран из водорода, метила или фтора, то R<sub>3</sub> не представляет собой метил.

7. Соединение по п.6, где R<sup>3</sup> представляет собой метил или хлоро.

8. Соединение по п.7, где R<sup>3</sup> представляет собой хлоро.

9. Соединение по п.6, где В представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

10. Соединение по п.6, где В представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил.

11. Соединение по п.6, где В представляет собой фенил, незамещенный или замещенный фторо.

12. Соединение по п.11, где В представляет собой фенил, замещенный одним фторо в положении орто или мета фенильного кольца.

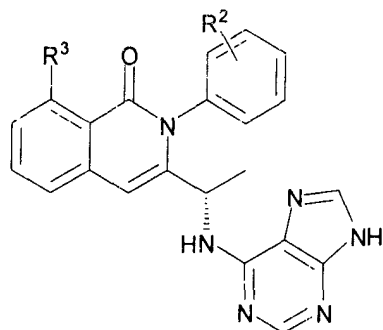
13. Соединение по п.6, где W<sub>c</sub> представляет собой арил или гетероциклил.

14. Соединение по п.13, где W<sub>c</sub> представляет собой фенил.

15. Соединение по п.6, где W<sub>c</sub> представляет собой циклопропил.

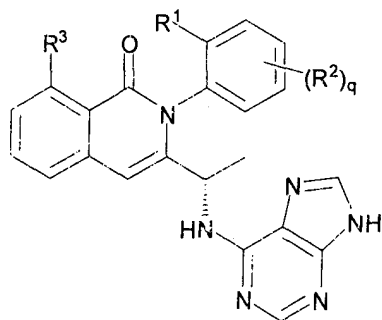
16. Соединение по п.6, где W<sub>c</sub> замещен по меньшей мере одним из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -Cl или -F.

17. Соединение по п.6 формулы:

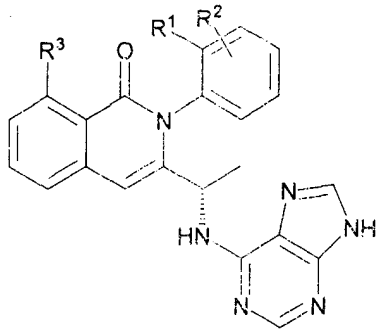


18. Соединение по п.17, где R<sup>2</sup> представляет собой -H.

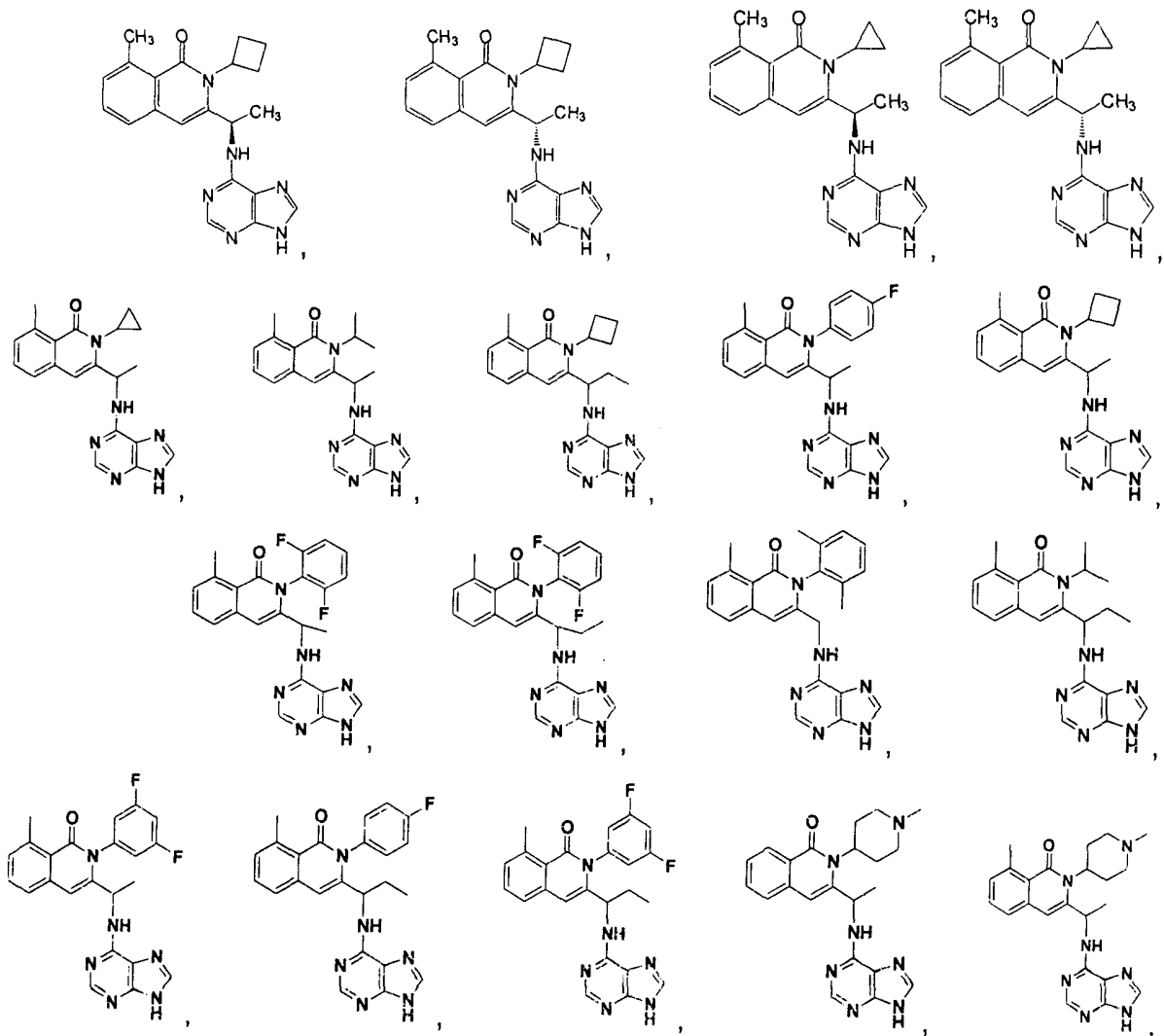
19. Соединение по п.6 формулы:



20. Соединение по п.6 формулы:

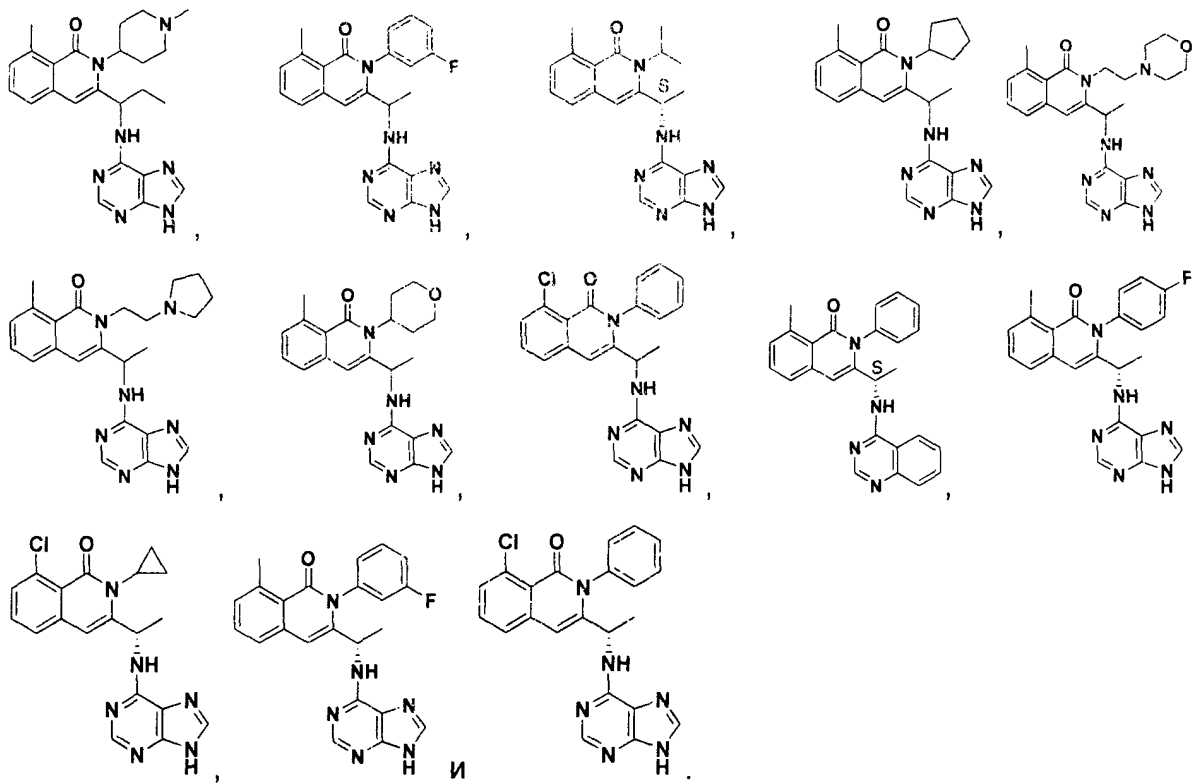


21. Соединение по п.20, где R<sup>1</sup> представляет собой H.
22. Соединение по п.20, где R<sup>2</sup> представляет собой галогено.
23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.
24. Соединение, выбранное из:

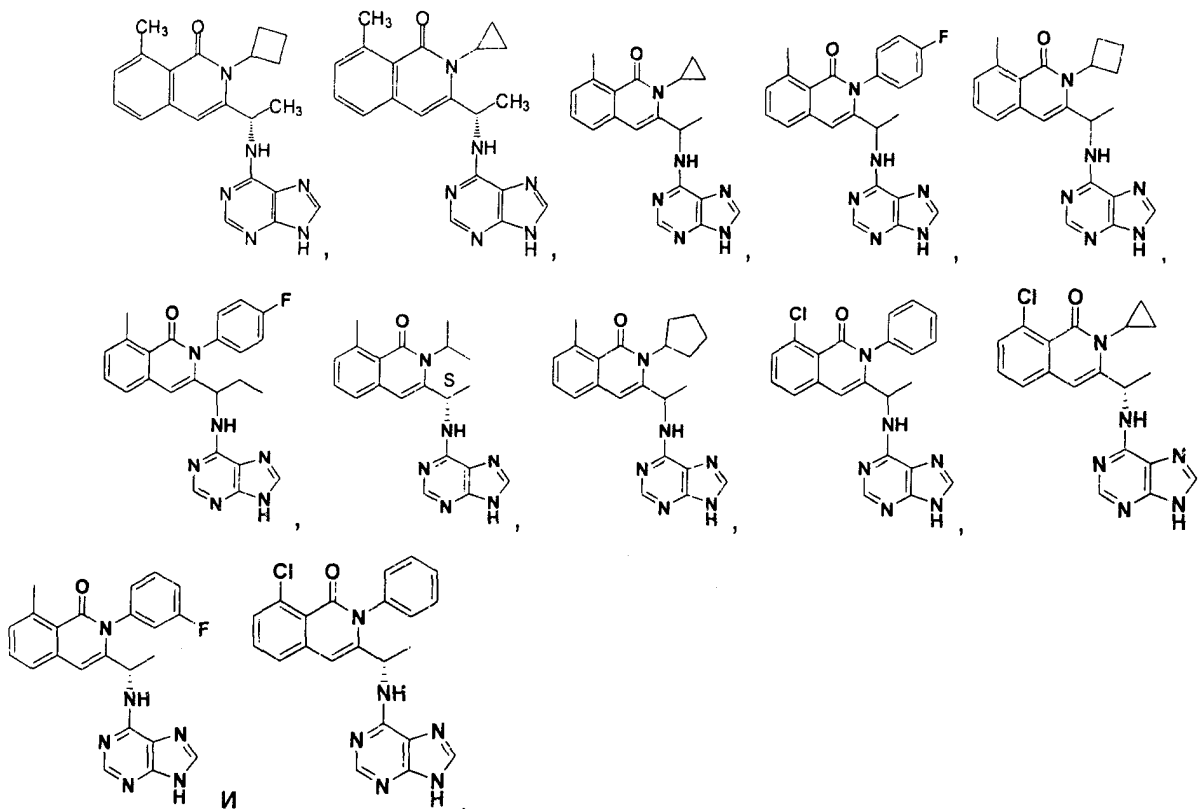


RU 2012105071 A

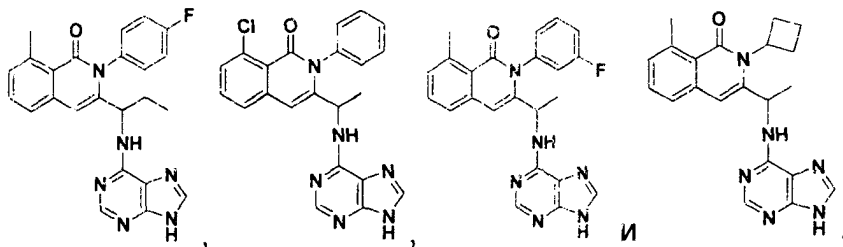
RU 2012105071 A



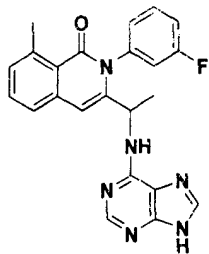
25. Соединение по п.24, выбранное из:



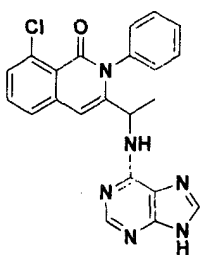
26. Соединение по п.25, выбранное из:



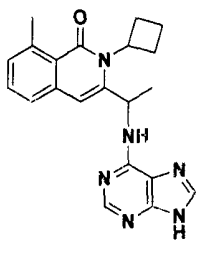
27. Соединение по п.26, представляющее собой



28. Соединение по п.26, представляющее собой



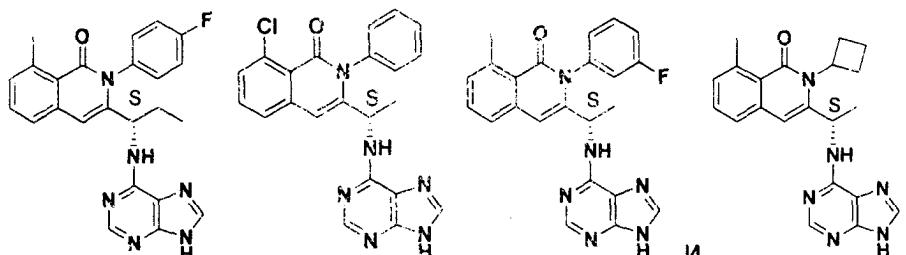
29. Соединение по п.26, представляющее собой



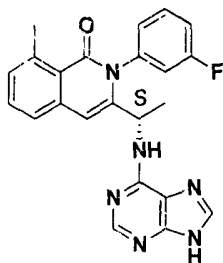
30. Соединение по п.24, представляющее собой *S*-энантиомер, имеющий энантиомерную чистоту, выбранную из больше чем приблизительно 55%, больше чем приблизительно 80%, больше чем приблизительно 90% и больше чем приблизительно 95%.

31. Соединение по п.26, представляющее собой *S*-энантиомер, имеющий энантиомерную чистоту, выбранную из больше, чем приблизительно 55%, больше, чем приблизительно 80%, больше, чем приблизительно 90% и больше, чем приблизительно 95%.

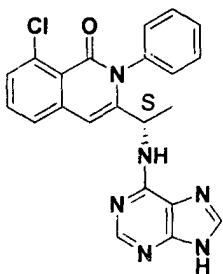
32. Соединение по п.26, выбранное из:



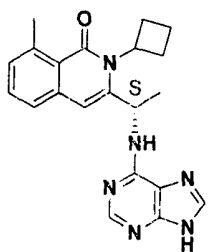
33. Соединение по п.29, представляющее собой



34. Соединение по п.29, представляющее собой



35. Соединение по п.29, где соединение представляет собой

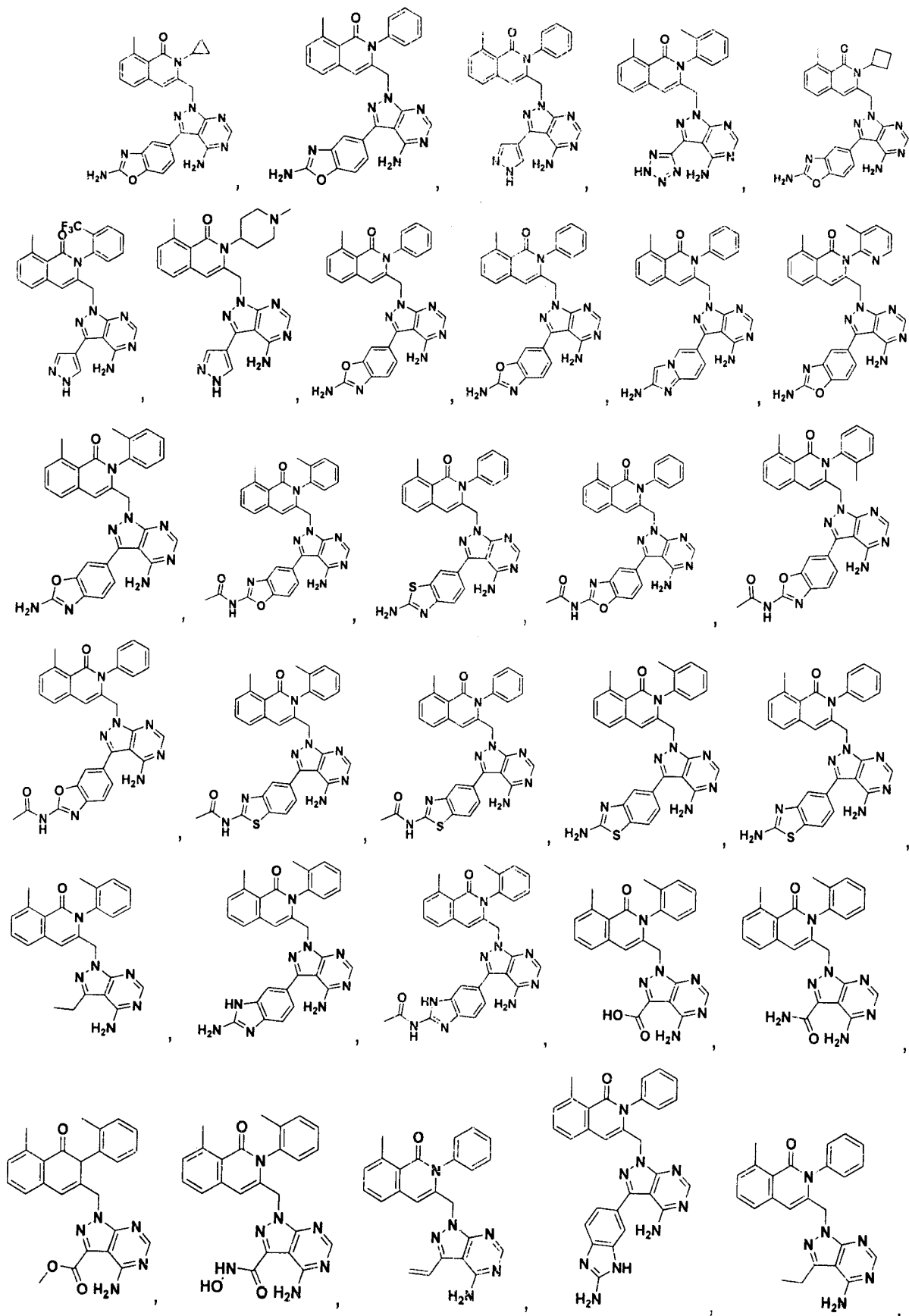


36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.24-35 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

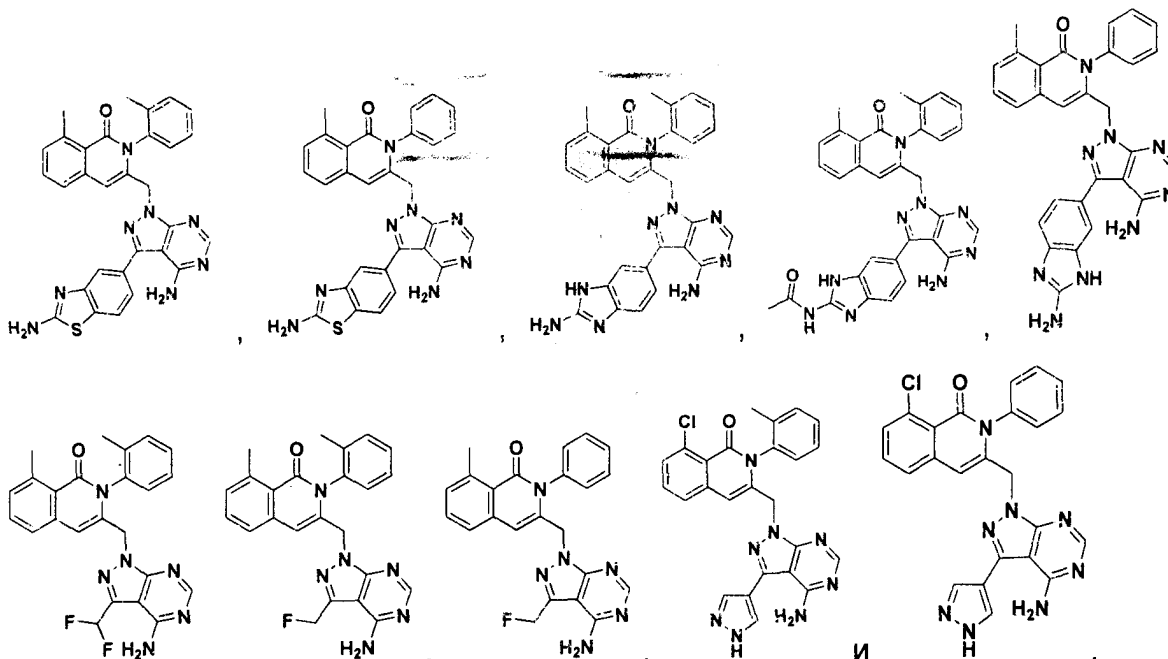
37. Соединение, выбранное из:

RU 2012105071 A

RU 2012105071 A

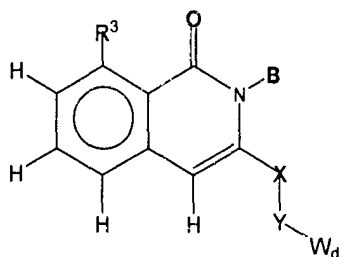






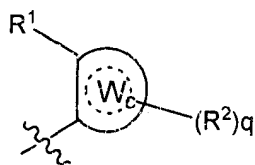
39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.37 или 38 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

40. Соединение формулы I-1:



Формула I-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой группировку формулы II:

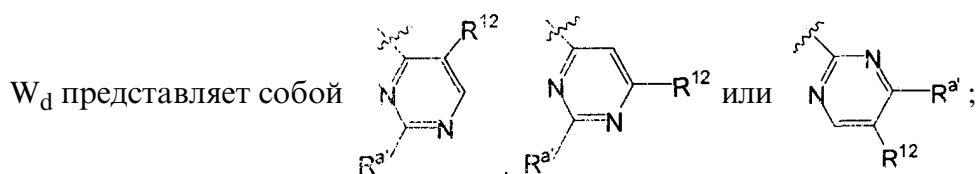


Формула II

где  $W_c$  представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, и  $q$  представляет собой целое число 0, 1, 2, 3 или 4;

$X$  отсутствует или представляет собой  $-(CH(R^9))_z-$ , и  $z$  представляет собой целое число 1;

$Y$  отсутствует или представляет собой  $-N(R^9)-$ ;



$R^{a'}$  представляет собой водород, галогено, фосфат, мочевины, карбонат,

незамещенную или замещенную группу amino, незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный алкенил, незамещенный или замещенный алкинил, незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенный или замещенный гетероалкил или незамещенный или замещенный гетероциклоалкил;

$R^1$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, амидо, алкоксикарбонил, сульфонамидо, галогено, циано или нитро;

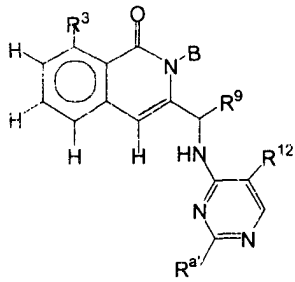
$R^2$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, гетероарилалкил, алкокси, amino, галогено, циано, гидроксид или нитро;

$R^3$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкокси, амидо, amino, алкоксикарбонил, сульфонамидо, галогено, циано, гидроксид или нитро;

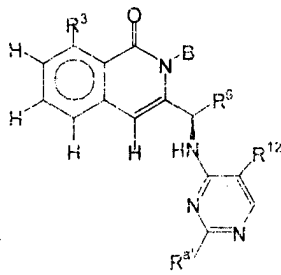
каждый из  $R^9$  независимо представляет собой водород, алкил или гетероциклоалкил; и

$R^{12}$  представляет собой H, незамещенный или замещенный алкил, незамещенную или замещенную группу циано, незамещенный или замещенный алкинил, незамещенный или замещенный алкенил, галогено, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенную или замещенную группу amino, карбоновую кислоту, незамещенный или замещенный алкоксикарбонил, незамещенную или замещенную группу амидо, незамещенный или замещенный ацил или незамещенный или замещенный сульфонамид.

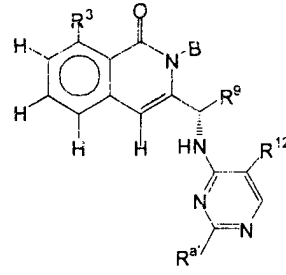
41. Соединение по п.40, где соединение формулы I-1 выбрано из:



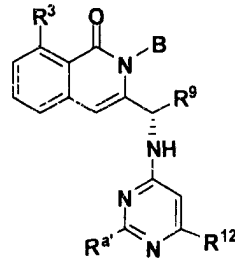
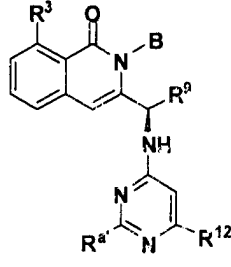
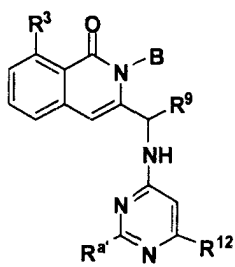
Формула XIV-A,



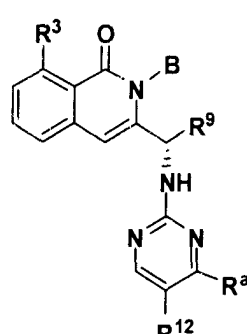
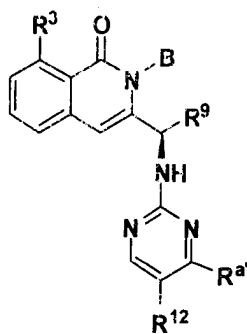
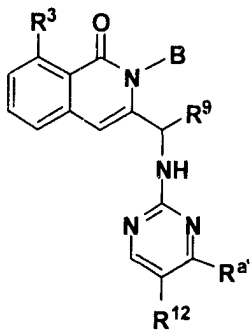
Формула XIV-A1,



Формула XIV-A2,

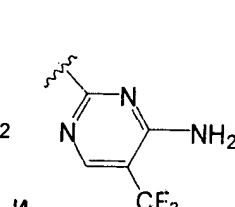
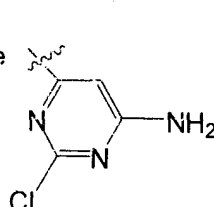
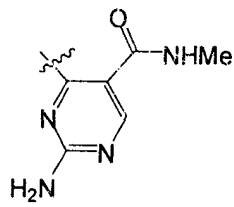
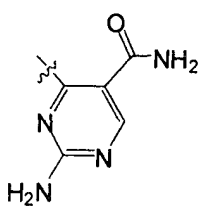
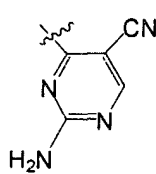
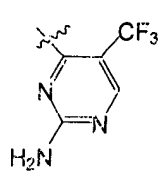
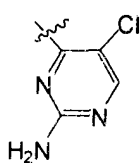
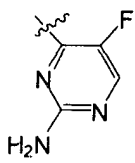


Формула XVII-A, Формула XVII-A1, Формула XVII-A2,



Формула XVIII-A, Формула XVIII-A1 и Формула XVIII-A2.

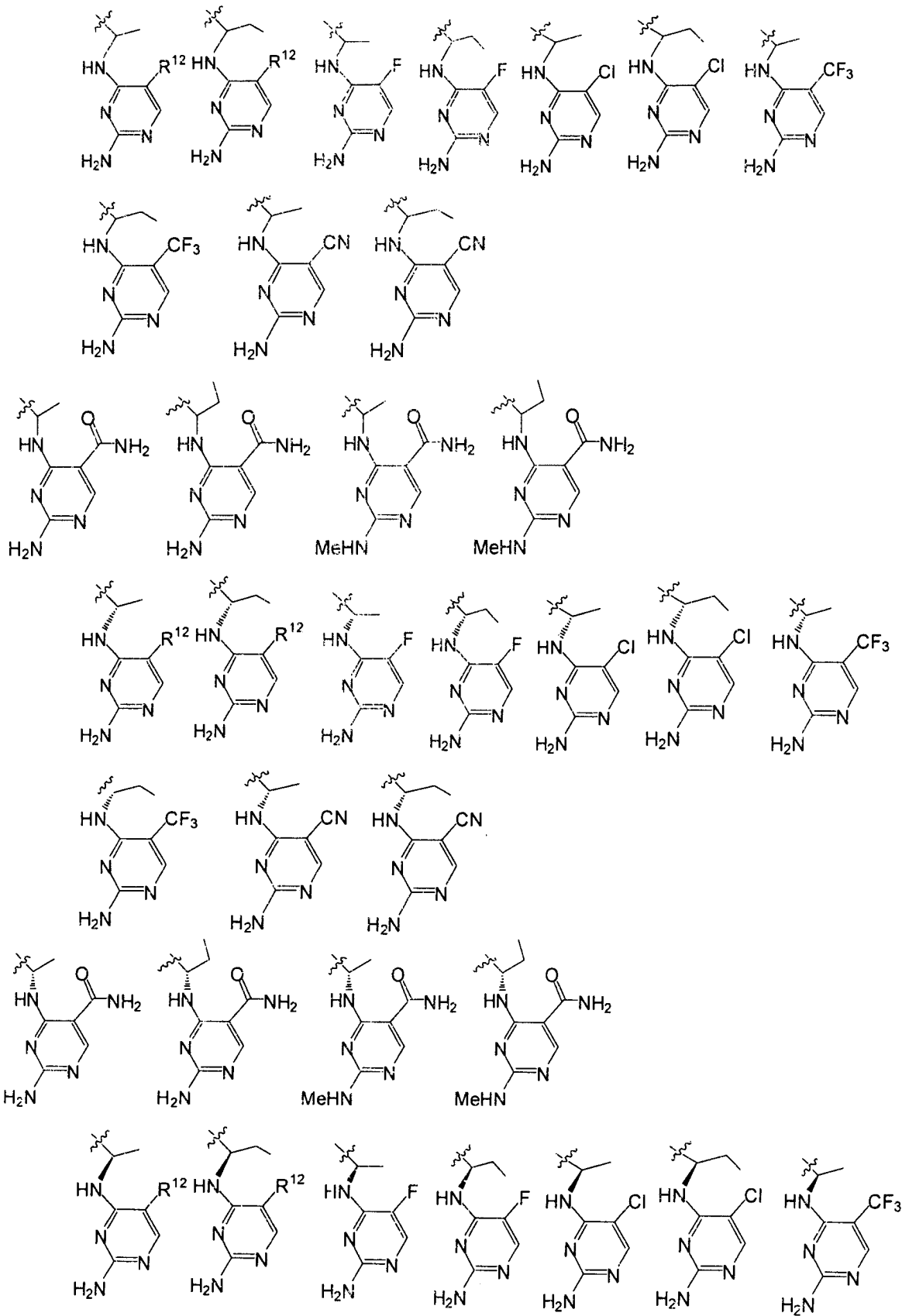
42. Соединение по п.40, где W<sub>d</sub> выбран из:

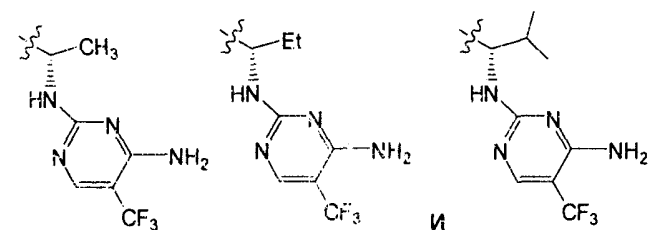
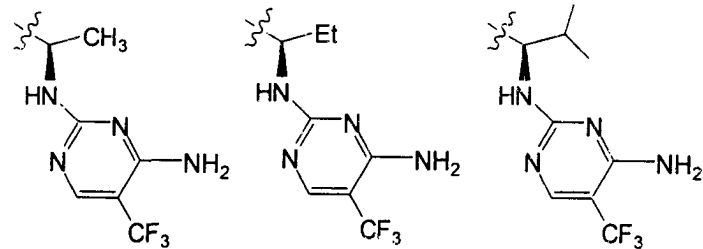
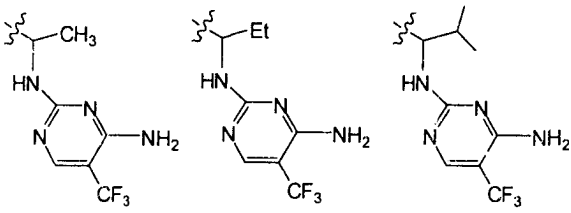
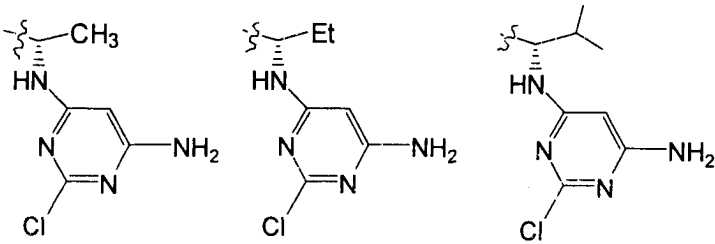
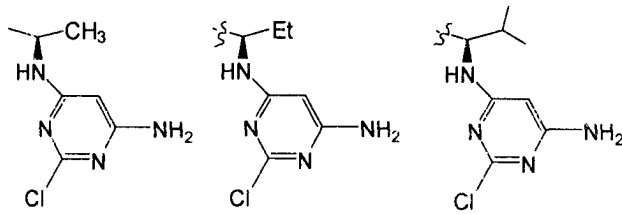
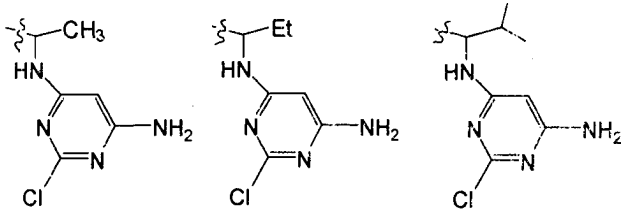
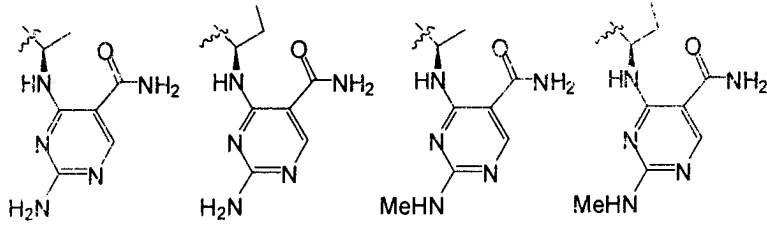
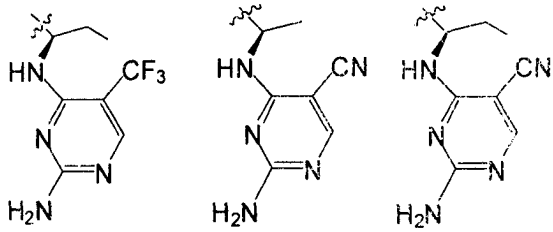


43. Соединение по п.40, где -X-Y-W<sub>d</sub> выбран из:

A 1 2 0 5 0 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 0 5 0 7 1 A



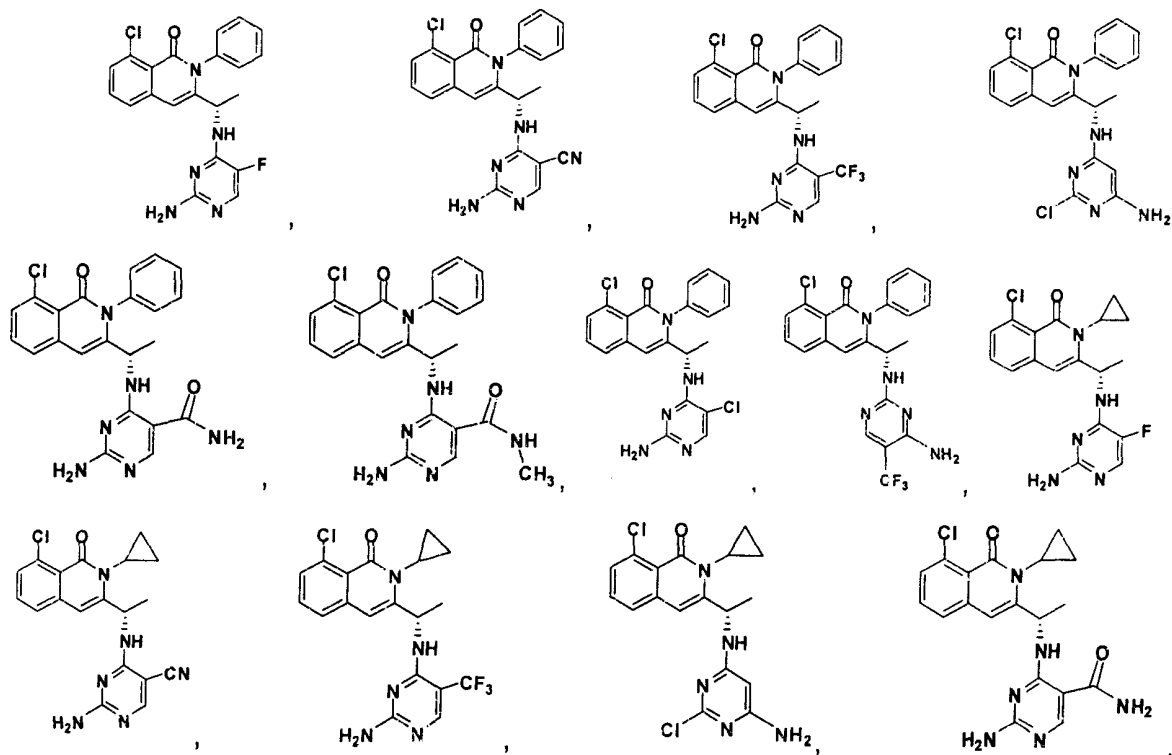


44. Соединение по п.40, где R<sup>12</sup> выбран из водорода, циано, галогено, незамещенного или замещенного алкила, незамещенного или замещенного алкинила и незамещенного или замещенного алкенила.

45. Соединение по п.40, где R<sup>12</sup> выбран из незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероциклоалкила и незамещенного или замещенного циклоалкила.

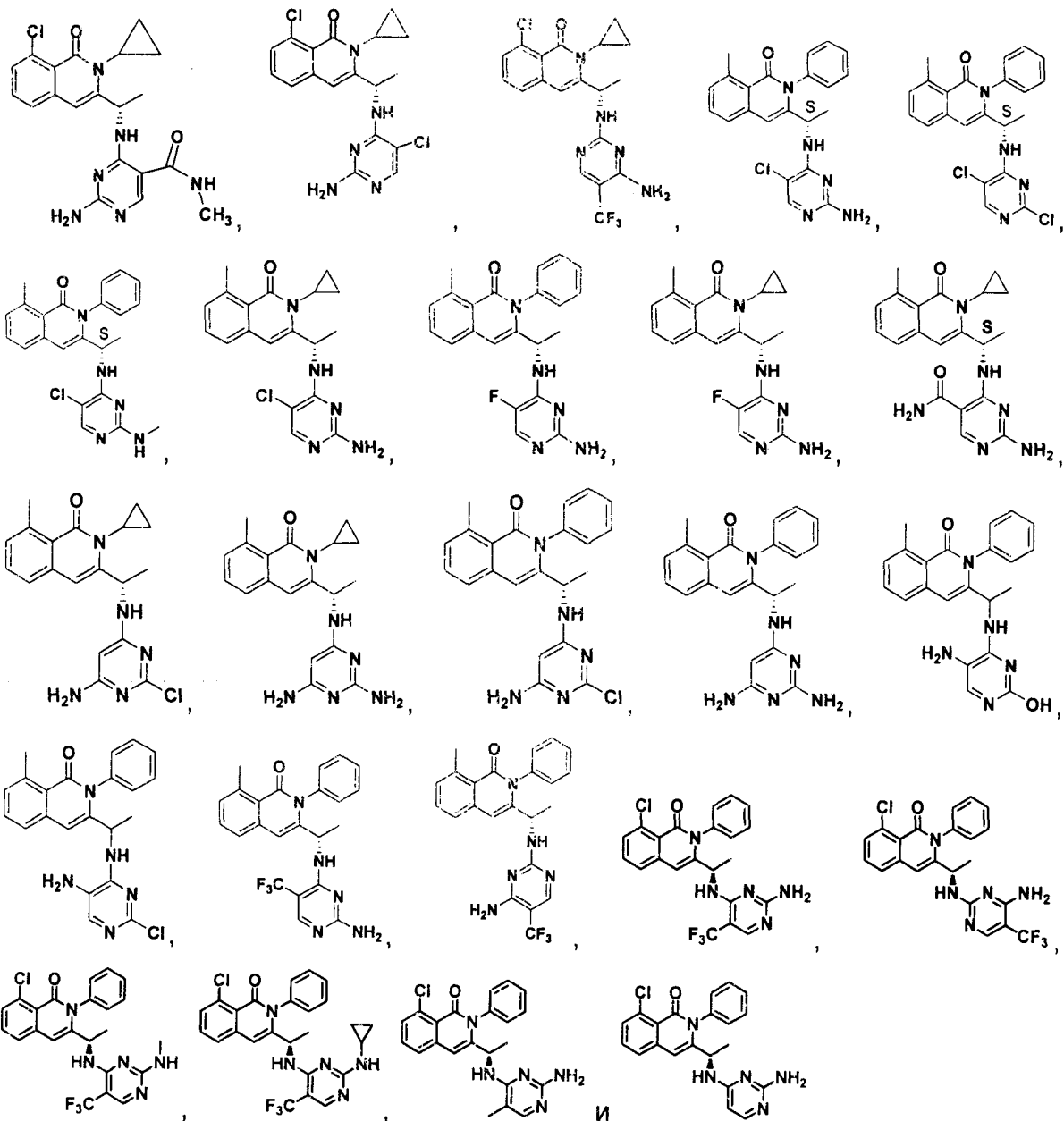
46. Соединение по п.40, где R<sup>12</sup> выбран из незамещенного или замещенного амидо, карбоновой кислоты, незамещенного или замещенного ацилокси, незамещенного или замещенного алкоксикарбонила, незамещенного или замещенного ацила или незамещенного и замещенного сульфонамида.

47. Соединение по п.40, выбранное из:

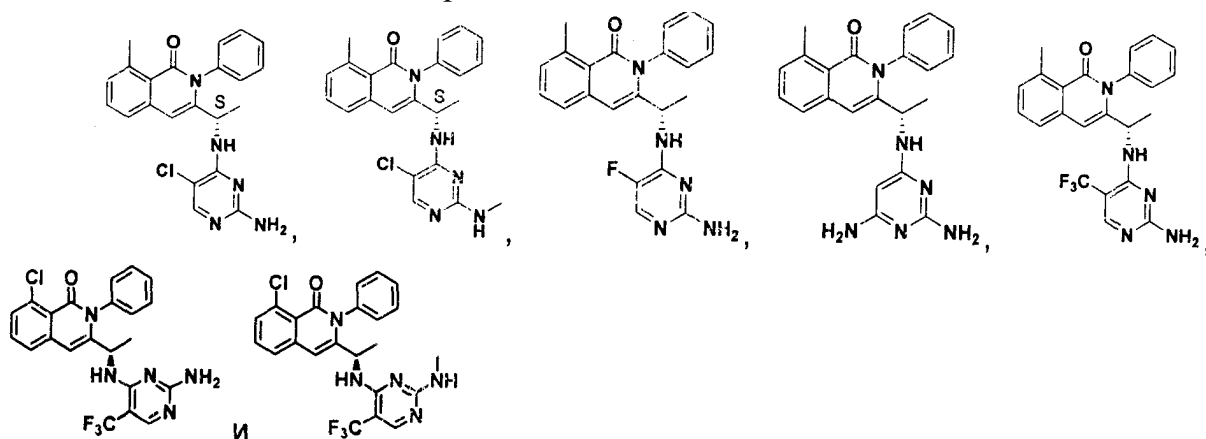


A 1 2 0 5 0 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 0 5 0 7 1 A

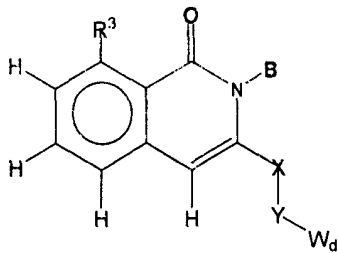


48. Соединение по п.47, выбранное из:



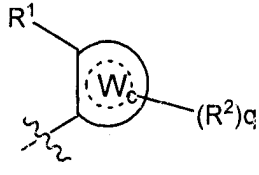
49. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.40-48 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

50. Соединение формулы I-1:



Формула I-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой алкил или группировку формулы II:

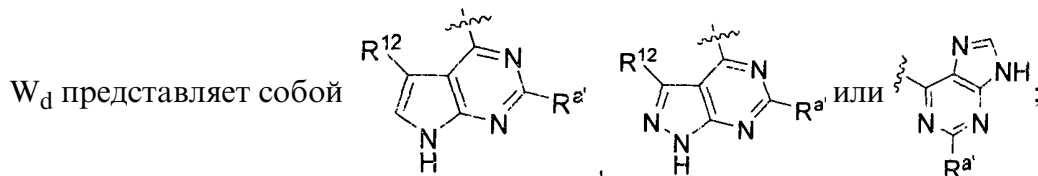


Формула II

где  $W_c$  представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, и  $q$  представляет собой целое число 0, 1 или 2;

X отсутствует или представляет собой  $-(CH(R^9))_z-$ , и  $z$  представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

Y отсутствует, представляет собой  $-N(R^9)-$  или  $-N(R^9)CH(R^9)-$ ; где присутствует по меньшей мере один из X или Y;



$R^{a'}$  представляет собой водород, галогено или амино;

$R^1$  представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, изопропил, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, нитро или фосфат;

$R^2$  представляет собой галогено, гидроксид, циано, нитро или фосфат;

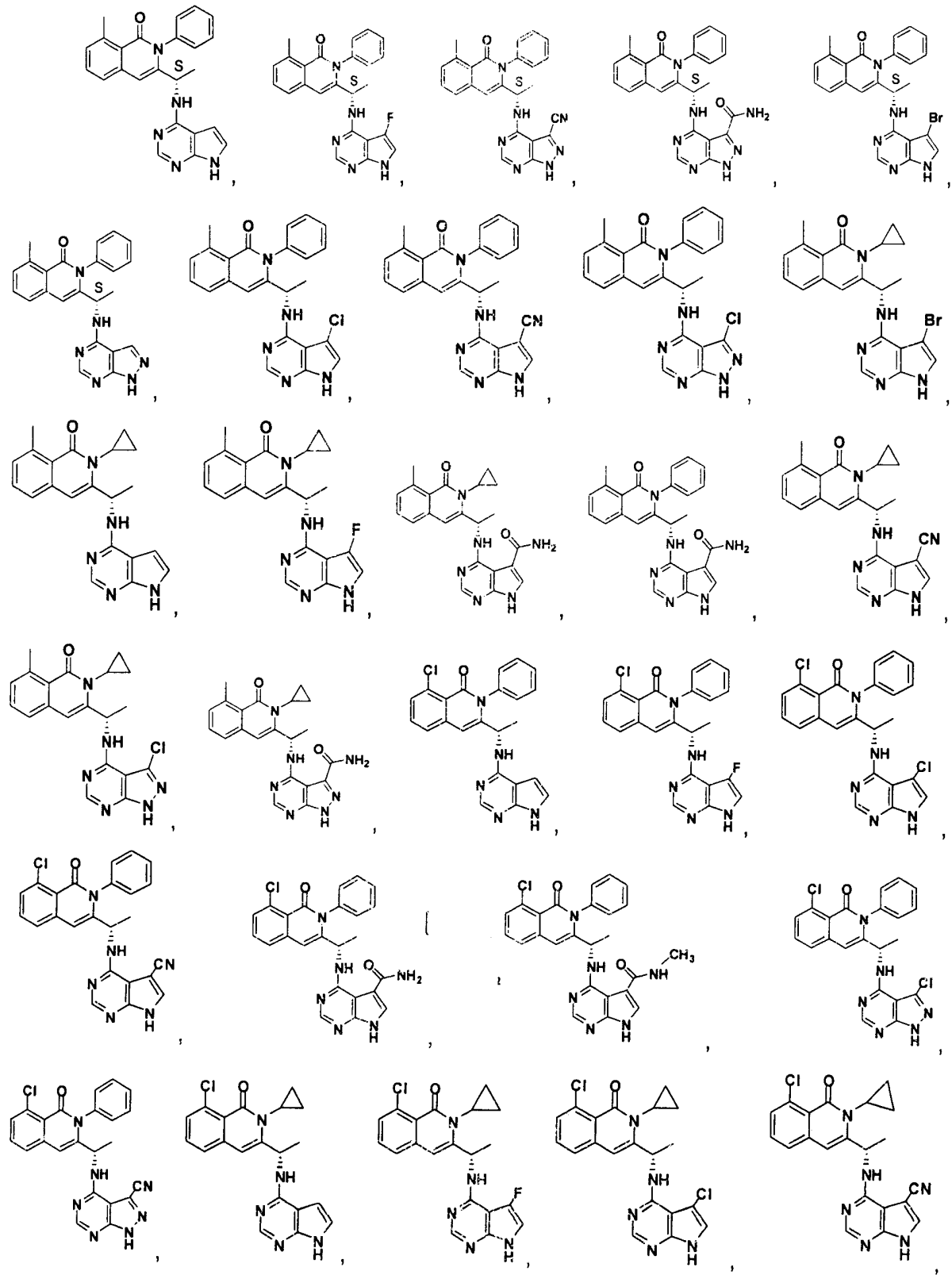
$R^3$  представляет собой арил, гетероарил, H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -Cl или -F;

каждый из  $R^9$  независимо представляет собой водород, метил или этил; и

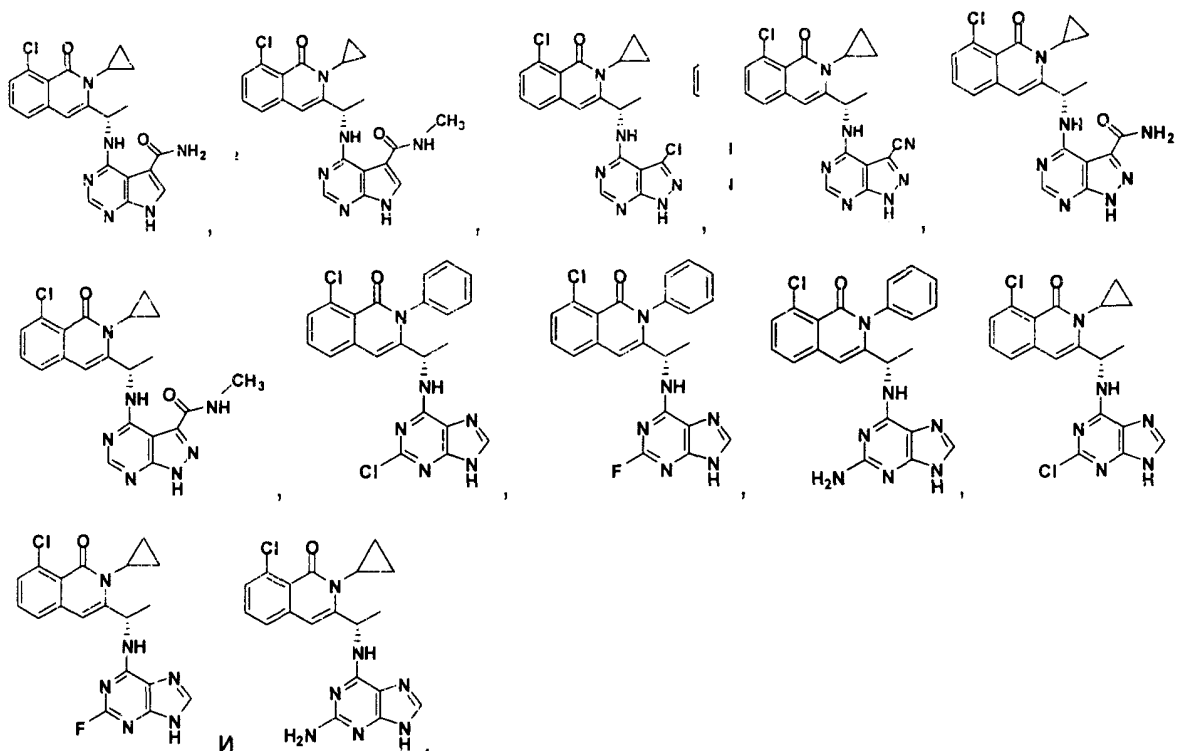
$R^{12}$  представляет собой водород, алкил, алкинил, алкенил, галогено, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкил, циано, амино, карбоновую кислоту, алкоксикарбонил или амидо.

51. Соединение по п.50, выбранное из:

A 1205012102 RU

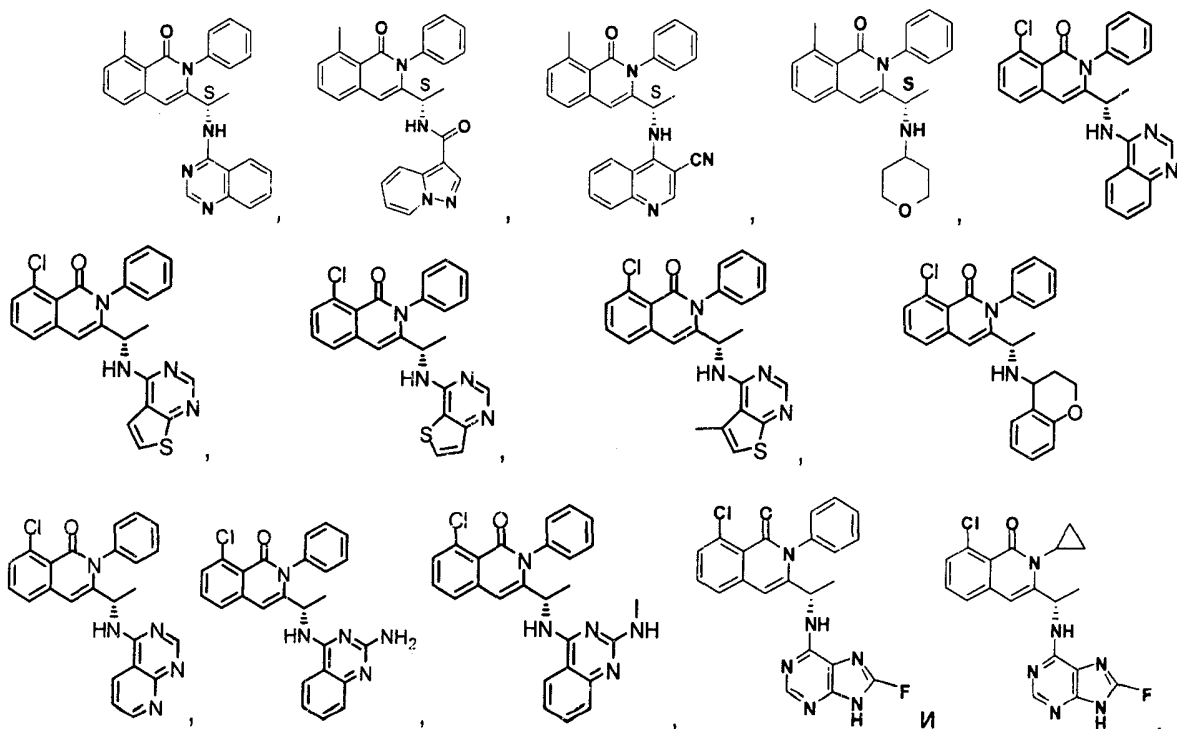


RU 2012105071 A



52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.50 или 51 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

53. Соединение, выбранное из:



54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.53 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ,

респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

56. Соединение по п.55, где соединение должно быть введено в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

57. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для применения в лечении одного или более чем одного из воспалительного или аутоиммунного заболевания, респираторного заболевания, астмы, эмфиземы, аллергии, дерматита, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительных заболеваний кишечника, хронического обструктивного заболевания легких, псориаза, рассеянного склероза, расстройств, связанных с осложнениями диабета, псориаза, красной волчанки, склеродермы или болезни "трансплантат против хозяина".

58. Соединение по п.57, где соединение должно быть введено в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

59. Соединение по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для применения в лечении воспалительного или иммунного заболевания, выбранного из одного или более из:

(1) бурсита, волчанки, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), болезни Аддисона, антифосфолипидного синдрома (АФС), апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, болезни Крона, сахарного диабета (типа 1), синдрома Гудпасчера, Базедовой болезни, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезни Хашимото, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, тяжелой миастении, синдрома миоклонуса опсоклонуса (ОМС), неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, остеоартрита, увеоретинита, пузырчатки, полиартритов, первичного билиарного цирроза печени, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, временного артериита, теплой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, алопеции, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, гнойного гидраденита, интерстициального цистита, нейромиотонии, саркоидоза, склеродермии, неспецифического язвенного колита, витилиго, вульводинии, аппендицита, артериита, артрита, блефарита, бронхиолита, бронхита, цервицита, холангита, холецистита, хориоамнионита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматомиозита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзы, гастрита, гастроэнтерита, воспаления десен, гепатита, гидраденита, илеита, ирита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, омфалита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита;

(2) круглогодичного аллергического ринита, мезентерита, перитонита, акродерматита, воспаления кожных сосудов, атопического дерматита, контактного дерматита, экземы, эритемы, опрелостей, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, кожных аллергий, тяжелых аллергических реакций/анафилаксии, аллергического гранулематоза, гранулематоза Вегенера, аллергического конъюнктивита, хориоретинита, конъюнктивита, инфекционного кератоконъюнктивита,

кератоконъюнктивита, офтальмии новорожденных, трахомы, увеита, глазных воспалений, блефароконъюнктивита, мастита, гингивита, перикоронита, фарингита, ринофарингита, сиаладенита, воспаления костно-мышечной системы, приобретенной болезни Стилла, болезни Бехчета, бурсита, хондрокальциноза, дактилита, синдрома Фелти, подагры, инфекционных артритов, болезни Лайма, воспалительного остеоартроза, периартритз, синдрома Рейтера, вирусной инфекции реки Росс, острых респираторных заболеваний, дистресс-синдрома, острого бронхита, острого синусита, аллергического ринита, астмы, тяжелой рефракторной астмы, фарингита, плеврита, ринофарингита, сезонного аллергического ринита, синусита, астматического статуса, трахеобронхита, ринита, серозита, менингита, оптикомиелита, вируса полиомиелита, синдрома Алпорта, Баланита, эпидидимита, орхоэпидидимиса, фокального сегментарного нарушения, гломерулосклероза, гломерулонефрита, IgA нефропатии (болезни Берже), орхита, параметрита, воспаления тазовых органов, простатита, пиелита, пиелоститиза, пиелонефрита, гранулематоза Вегенера, гиперурикемии, аортита, артериита, хилоперикардита, синдрома Дресслера, эндартериита, эндокардита, экстракраниального височного артериита, ВИЧ-ассоциированного артериита, внутричерепного височного артериита, болезни Кавасаки, лимфангиофлебита, болезни Мондора, периартериита или перикардита; или

(3) аутоиммунного гепатита, воспаления тощей кишки, мезентерита, мукозита, неалкогольного стеатогепатита, невирусного гепатита, аутоиммунного панкреатита, перигепатита, перитонита, поухита, проктита, псевдомембранозного колита, ректосигмоидита, сальпингоперитонита, сигмоидита, стеатогепатита, неспецифического язвенного колита, синдрома Черджа-Стросса, язвенного проктита, синдрома раздраженной кишки, желудочно-кишечных воспалений, острого энтероколита, анусита, некроза Балсера, холецистита, колита, болезни Крона, дивертикулита, энтерита, энтероколита, энтерогепатита, эозинофильного эзофагита, эзофагита, гастрита, геморрагического энтерита, гепатита, вирусной инфекции гепатита, гепатохолангита, гипертрофического гастрита, илеита, илеоцецита, саркоидоза, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Бехтерева, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита, волчанки (кожной/системной/нефрита), СПИДа, агаммаглобулинемии, комплекса, связанного со СПИДом, болезни Брутона, синдрома Чедиака Хигаси, общего вариабельного иммунодефицита, синдрома Ди Георге, дисгаммаглобулинемии, дефицита иммуноглобулина, синдрома Иова, синдрома Незелофа, бактерицидного расстройства фагоцитов, синдрома Вискотта Олдрича, асплении, слоновости, гиперспленизма, болезни Кавасаки, лимфаденопатии, лимфедемы, лимфоцеле, синдрома Нонне Милроя Межа, болезни селезенки, спленомегалии, тимомы, болезни тимуса, периваскулита, флебита, плевроперикардита, узелкового полиартериита, васкулита, артериита Такаюсу, височного артериита, тромбангиита, облитерирующего тромбангиита, тромбозэндокардита, тромбозфлебита или ХОЗЛ (хронического обструктивного заболевания легких).

60. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для применения в лечении респираторного заболевания, предпочтительно выбранного из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для применения в лечении или предупреждении рака, предпочтительно лейкемии или лимфомы.

62. Соединение по п.61, где:

(1) лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза,

хронического миелолейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), мастоцитоза, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) или мастоцитоза; или

(2) лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы или неходжкинской лимфом.

63. Соединение по п.61 где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, рака тимуса, головного мозга, легкого, плоскоклеточного рака, рака кожи, глаза, ретинобластомы, внутриглазной меланомы, рака полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почки, печени, яичника, предстательной железы, толстой кишки, пищевода, яичка, гинекологический рак, рака щитовидной железы, ЦНС (центральной нервной системы), ПНС (периферической нервной системы), связанного со СПИДом (например лимфомы и саркомы Капоши) или вирус-индуцированного рака.

64. Соединение по п.55, где второе терапевтическое средство должно быть введено субъекту.

65. Соединение по п.57, где второе терапевтическое средство должно быть введено субъекту.

66. Соединение по п.64 или 65, где расстройство представляет собой воспалительное, аутоиммунное или иммунное заболевание, и второе терапевтическое средство выбрано из:

(1) нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена; напроксена, индометацина, набуметона, толметина, кортикостероидов, преднизона, хлорохина (аралена), гидроксихлорохина (плаквенила), азатиоприна (имурана), циклофосамида (цитоксана), метотрексата, циклоспорина, рапамицина, аналогов рапамицина, ингибиторов TORC1, ингибиторов TORC2 или агентов, которые ингибируют активность IgE, включающих, например, антитела против IgE;

(2) Энбрел<sup>®</sup>, Ремикад<sup>®</sup>, Хумира<sup>®</sup>, Авонекс<sup>®</sup> и Ребиф<sup>®</sup> для лечения аутоиммунного заболевания; или

(3) Ксолар<sup>®</sup>, Адвар<sup>®</sup>, Сингуляр<sup>®</sup> и Спирива<sup>®</sup> для лечения респираторного заболевания.

67. Соединение по п.64 или 65, где расстройство представляет собой рак, и второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из химиотерапевтического агента, цитотоксического агента, радиоактивного агента и непептидных маленьких молекул.

68. Соединение по п.64 или 65, где второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из:

(1) тиотепа, циклофосамида, бусульфакана, импросульфана, пипосульфана, бензодопы, карбоквона, метуредопы, уредопы, альтретамина, триэтиленмеламина, триэтиленфосфорамида, триэтилтиофосфорамида, триметилломеламина, хлорамбуцила, хлорнафазина, холофосамида, эстрамустина, ифосаамида, мехлоретамина, мехлоретамина оксида гидрохлорида, мелфалана, новембихина, фенестерина, преднимустина, трофосаамида, урамустина, кармустина, хлорозотоцина, фотемустина, ломустина, нимустина, ранимустина, аклациномизина, актиномицина,

аутрамицина, азасерина, блеомицинов, кактиномицина, калихеамицина, карабицина, карминомицина, карзинофилина, Казодекс™, хромомицинов, дактиномицина, даунорубицина, деторубицина, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, доксорубицина, эпирубицина, эзорубицина, идарубицина, марцелломицина, митомицинов, микофеноловой кислоты, ногаламицина, оливомицинов, пепломицина, потфиروмицина, пурамицина, квеламицина, родорубицина, стрептонирина, стрептозоцина, туберцидина, убенимекс, зиностатина, зорубицина, метотрексата, 5-фторурацила (5-ФУ), деноптерина, метотрексата, птероптерина, триметотрексата, флударабина, 6-меркаптопурина, тиамиприна, тиогуанина, анцитабина, азацитидина, 6-азауридина, кармофур, цитарабина, дидезоксиуридина, доксифлуридина, эокситабина, флоксуридина, калустерона, дромостанолон пропионата, эпителиостанола, мепителиостана, тестолактона, аминоксантидина, митотана, трилостана, фролиновой кислоты, ацеглатона, альдофосфамида гликозида, аминоксантидиновой кислоты, амсакрина, бестрабуцила, бисантрена, эдатраксата, дефофамина, демеколцина, диазиквона, элфомитина, эллиптиния ацетата, этоглуцида, нитрата галлия, гидроксимочевина, лентинана, лонидамина, митогуазона, митоксантрона, мопидамола, нитракрин, пентостатина, фенамета, пирарубицина, подофиллиновой кислоты, 2-этилгидразида, прокарбазина, PSK.R™, разоксана, сизофирана, спирогермания, тенуазоновой кислоты, триазиквона, 2,2',2"-трихлортриэтиламина, уретана, виндезина, дакарбазина, манномустина, митобронитола, митолактола, пипобромана, гацитозина, арабинозида, циклофосфамида, паклитаксела, доцетаксела, ретиноевой кислоты, эсперамицинов или капецитабина;

(2) тамоксифена, ралсжсифена, 4-гидрокситамоксифена, триоксифена, кеоксифена, LY 117018, онапристона, торемифена, флутамида, нилутамида, бикалутамида, лейпролида, гозерелина, хлорамбуцила, гемцитабина, 6-тиогуанина, меркаптопурина, метотрексата, цисплатина, карбоплатина, винбластин, платины, этопозида (VP-16), ифосфамида, митомицина C, митоксантрона, винкристина, винорелбина, навелбина, новантрона, тенипозида, дауномицина, аминоксантидина, кселоды, ибандроната, камптотецина-11 (ЦПТ-11), ингибитора топоизомеразы RFS 2000 или дифторметилорнитина (ДФМО);

(3) Герцептин®, Авастин®, Эрбитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримидекс®, Таксотер® и Велкейд®, или

(4) непептидной небольшой молекулы, выбранной из иматиниба мезилата, бортезомиба, бикалутамида, гефитиниба или адриаамицина.

69. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

70. Фармацевтическая композиция по п.69, где соединение должно быть введено в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

71. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для применения в лечении одного или более чем одного из воспалительного или аутоиммунного заболевания, респираторного заболевания, астмы, эмфиземы, аллергии, дерматита, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительных заболеваний кишечника, хронического обструктивного заболевания легких, псориаза, рассеянного

склероза, расстройств, связанных с осложнениями диабета, псориаза, красной волчанки, склеродермы или болезни "трансплантат против хозяина".

72. Фармацевтическая композиция по п.71, где соединение должно быть введено в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

73. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для применения в лечении воспалительного или иммунного заболевания, выбранного из одного или более из:

(1) бурсита, волчанки, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), болезни Аддисона, антифосфолипидного синдрома (АФС), апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, болезни Крона, сахарного диабета (типа 1), синдрома Гудпасчера, Базедовой болезни, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезни Хашимото, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, тяжелой миастении, синдрома миоклонуса опсоклонуса (ОМС), неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, остеоартрита, увеоретинита, пузырчатки, полиартритов, первичного билиарного цирроза печени, синдрома Рейтера, артериита Такаюсу, временного артериита, теплой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, алопеции, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, гнойного гидраденита, интерстициального цистита, нейромиотонии, саркоидоза, склеродермии, неспецифического язвенного колита, витилиго, вульводинии, аппендицита, артериита, артрита, блефарита, бронхиолита, бронхита, цервицита, холангита, холецистита, хориоамнионита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматомиозита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, воспаления десен, гепатита, гидраденита, илеита, ирита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, омфалита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита;

(2) круглогодичного аллергического ринита, мезентерита, перитонита, акродерматита, воспаления кожных сосудов, атопического дерматита, контактного дерматита, экземы, эритемы, опрелостей, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, кожных аллергий, тяжелых аллергических реакций/аиэфилаксии, аллергического гранулематоза, гранулематоза Вегенера, аллергического конъюнктивита, хориоретинита, конъюнктивита, инфекционного кератоконъюнктивита, кератоконъюнктивита, офтальмии новорожденных, трахомы, увеита, глазных воспалений, блефароконъюнктивита, мастита, гингивита, перикоронита, фарингита, ринофарингита, сиаладенита, воспаления костно-мышечной системы, приобретенной болезни Стилла, болезни Бехчета, бурсита, хондрокальциноза, дактилита, синдрома Фелти, подагры, инфекционных артритов, болезни Лайма, воспалительного остеоартроза, периартрита, синдрома Рейтера, вирусной инфекции реки Росс, острых респираторных заболеваний, дистресс-синдрома, острого бронхита, острого синусита, аллергического ринита, астмы, тяжелой рефракторной астмы, фарингита, плеврита, ринофарингита, сезонного аллергического ринита, синусита, астматического статуса, трахеобронхита, ринита, серозита, менингита, оптикомиелита, вируса полиомиелита, синдрома Алпорта, Баланита, эпидидимита, орхоэпидидимиса, фокального

сегментарного нарушения, гломерулосклероза, гломерулонефрита, IgA нефропатии (болезни Берже), орхита, параметрита, воспаления тазовых органов, простатита, пиелита, пиелостита, пиелонефрита, гранулематоза Вегенера, гиперурикемии, аортита, артериита, хилоперикардита, синдрома Дресслера, эндартериита, эндокардита, экстракраниального височного артериита, ВИЧ-ассоциированного артериита, внутричерепного височного артериита, болезни Кавасаки, лимфангиофлебита, болезни Мондора, периартериита или перикардита; или

(3) аутоиммунного гепатита, воспаления тощей кишки, мезентерита, мукозита, неалкогольного стеатогепатита, невирусного гепатита, аутоиммунного панкреатита, перигепатита, перитонита, поухита, проктита, псевдомембранозного колита, ректосигмоидита, сальпингоперитонита, сигмоидита, стеатогепатита, неспецифического язвенного колита, синдрома Черджа-Стросса, язвенного проктита, синдрома раздраженной кишки, желудочно-кишечных воспалений, острого энтероколита, анусита, некроза Балсера, холецистита, колита, болезни Крона, дивертикулита, энтерита, энтероколита, энтерогепатита, эозинофильного эзофагита, эзофагита, гастрита, геморрагического энтерита, гепатита, вирусной инфекции гепатита, гепатохолангита, гипертрофического гастрита, илеита, илеоцецита, саркоидоза, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Бехтерева, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита, волчанки (кожной/системной/нефрита), СПИДа, агаммаглобулинемии, комплекса, связанного со СПИДом, болезни Брутона, синдрома Чедиака Хигаси, общего вариабельного иммунодефицита, синдрома Ди Георге, дисгаммаглобулинемии, дефицита иммуноглобулина, синдрома Иова, синдрома Незелофа, бактерицидного расстройств фагоцитов, синдрома Вискотта Олдрича, асплении, слоновости, гиперспленизма, болезни Кавасаки, лимфаденопатии, лимфедемы, лимфоцеле, синдрома Нонне Милроя Межа, болезни селезенки, спленомегалии, тимомы, болезни тимуса, периваскулита, флебита, плевроперикардита, узелкового полиартериита, васкулита, артериита Такаюсу, височного артериита, тромбангиита, облитерирующего тромбангиита, тромбоза эндокардита, тромбоза флебита или ХОЗЛ (хронического обструктивного заболевания легких).

74. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для применения в лечении или предупреждении рака, предпочтительно лейкемии или лимфомы.

75. Фармацевтическая композиция по п.74 где:

(1) лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелолейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелолиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), мастоцитоза, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) или мастоцитоза; или

(2) лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы или неходжкинской лимфом.

76. Фармацевтическая композиция по п.74 где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, рака тимуса, головного мозга, легкого, плоскоклеточного рака, рака кожи, глаза, ретинобластомы, внутриглазной меланомы, рака полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почки, печени, яичника, предстательной железы, толстой

кишки, пищевода, яичка, гинекологический рак, рака щитовидной железы, ЦНС (центральной нервной системы), ПНС (периферической нервной системы), связанного со СПИДом (например лимфомы и саркомы Калоши) или вирус-индуцированного рака.

77. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для применения в лечении респираторного заболевания, предпочтительно выбранного из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

78. Фармацевтическая композиция по п.69, где второе терапевтическое средство должно быть введено субъекту.

79. Фармацевтическая композиция по п.71, где второе терапевтическое средство должно быть введено субъекту.

80. Фармацевтическая композиция по п.78 или 79, где расстройство представляет собой рак, и второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из химиотерапевтического агента, цитотоксического агента, радиоактивного агента и непептидных маленьких молекул.

81. Фармацевтическая композиция по п.78 или 79, где второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из:

(1) тиотепа, циклофосамида, бусульфана, импросульфана, пипосульфана, бензодопы, кзрбоквона, метуредопы, уредопы, альтретамина, триэтиленмеламина, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида, триметилломеламина, хлорамбуцила, хлорнафазина, холофосамида, эстрамустина, ифосаамида, мехлоретамина, мехлоретамина оксида гидрохлорида, мелфалана, новембихина, фенестерина, преднимустина, трофосаамида, урамустина, кармустина, хлорозотоцина, фотемустина, ломустина, нимустина, рзнимустина, аклациномизина, актиномицина, аутрамицина, азасерина, блеомицинов, кактиномициина, калихеамицина, карабицина, карминомицина, карзинофилина, Казодекс™, хромомицинов, дактиномицина, даунорубицинз, деторубицина, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, доксорубицина, эпирубицина, эзорубицина, идарубицина, марцелломицина, митомицинов, микофеноловой кислоты, ногаламицина, оливомиицинов, пепломицина, потфирамициина, пурамициина, квеламициина, родорубицина, стрептонирина, стрептозоцина, туберцидина, убенимекс, зиностатина, зорубицина, метотрексата, 5-фторурацила (5-ФУ), деноптерина, метотрексата, птероптерина, триметотрексата, флударабина, 6-меркаптопурина, тиамиприна, тиогуанина, анцитабина, азациитидина, 6-азауридина, кармофур, цитарабина, дидезоксиуридина, доксифлуридина, эноцитабина, флоксуридина, калустерона, дромостанолон пропionato, эпителиостанола, мепитиостана, тестолактона, аминоклотиетимида, митотана, трилостана, фролиновой кислоты, ацеглатона, альдофосаамида гликозида, аминоклевулиновой кислоты, амсакрина, бестрабуцила, бисантрена, эдотраксата, дефофамина, демеколцина, диазиквона, элфомитина, эллиптиния ацетата, этоглюцида, нитрата галлия, гидроксимочевины, лентинана, лонидамина, митогуазона, митоксантрона, мопидамола, нитракринина, пентостатина, феномета, пирарубицина, подофиллиновой кислоты, 2-этилгидразида, прокарабина, PSK.R™, разоксана, сизофирина, спирогермания, тенауазоновой кислоты, триазиквона, 2,2',2"-трихлортриэтиламина, уретана, виндезина, дакарбазина, манномустина, митобронитола, митолактола, пипобромана, гацитозина, арабинозида, циклофосаамида, паклитаксела, доцетаксела, ретиноевой кислоты, эсперамицинов или капецитабина;

(2) тамоксифена, ралоксифена, 4-гидрокси тамоксифена, триоксифена, кеоксифена, LY 117018, онапристона, торемифена, флутамида, нилутамида, бикалутамида, лейпролида, гозерелина, хлорамбуцила, гемцитабина, 6-тиогуанина, меркаптопурина, метотрексата, цисплатина, карбоплатина, винбластинина, платины, этопозида (VP-16),

ифосфамида, митомицина С, митоксантрона, винкристина, винорелбина, навелбинз, новантрона, тенипозид, дауномицина, аминоптерина, кселола, ибандроната, камптотецина-11 (ЦПТ-11), ингибитора топоизомеразы RFS 2000 или дифторметилорнитина (ДФМО);

(3) Герцептин<sup>®</sup>, Авастин<sup>®</sup>, Эрбитукс<sup>®</sup>, Ритуксан<sup>®</sup>, Таксол<sup>®</sup>, Аримидекс<sup>®</sup>, Таксотер<sup>®</sup> и Велкейд<sup>®</sup>, или

(4) непептидной небольшой молекулы, выбранной из иматиниба мезилата, бортезомиба, бикалутамида, гефитиниба или адриаамицина,

82. Фармацевтическая композиция по п.78 или 79, где расстройство представляет собой воспалительное, аутоиммунное или иммунное заболевание, и второе терапевтическое средство выбрано из:

(1) нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена; напроксена, индометацина, набуметона, толметина, кортикостероидов, преднизона, хлорохина (аралена), гидроксихлорохина (плаквенила), азатиоприна (имурана), циклофосфамида (цитоксана), метотрексата, циклоспорина, рапамицина, аналогов рапамицина, ингибиторов TORC1, ингибиторов TORC2 или агентов, которые ингибируют активность IgE, включающих, например, антитела против IgE;

(2) Энбрел<sup>®</sup>, Ремикад<sup>®</sup>, Хумира<sup>®</sup>, Авонекс<sup>®</sup> и Ребиф<sup>®</sup> для лечения аутоиммунного заболевания; или

(3) Ксолар<sup>®</sup>, Адвар<sup>®</sup>, Сингуляр<sup>®</sup> и Спирива<sup>®</sup> для лечения респираторного заболевания.

83. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для изготовления лекарственного средства для лечения расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

84. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для изготовления лекарственного средства для лечения расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

85. Применение по любому из пп.83 или 84, где воспалительное или иммунное заболевание выбрано из одного или более чем одного из:

(1) бурсита, волчанки, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), болезни Аддисона, антифосфолипидного синдрома (АФС), апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, болезни Крона, сахарного диабета (типа 1), синдрома Гудпасчера, Базедовой болезни, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезни Хашимото, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, тяжелой миастении, синдрома миоклонуса опсиклонуса (ОМС), неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, остеоартрита, увеоретинита, пузырчатки, полиартритов, первичного билиарного цирроза печени, синдрома Рейтера, артериита Такаюсу, временного артериита, теплой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, алопеции, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, гнойного гидраденита, интерстициального цистита, нейромиотонии, саркоидоза, склеродермии, неспецифического язвенного колита, витилиго, вульводинии, аппендицита, артериита, артрита, блефарита, бронхолита, бронхита, цервицита, холангита, холецистита, хориоамнионита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматомиозита, эндокардита, эндометрита, энтерита,

энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, воспаления десен, гепатита, гидраденита, илеита, ирита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, омфалита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита;

(2) круглогодичного аллергического ринита, мезентерита, перитонита, акродерматита, воспаления кожных сосудов, атопического дерматита, контактного дерматита, экземы, эритемы, опрелостей, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, кожных аллергий, тяжелых аллергических реакций/анафилаксии, аллергического гранулематоза, гранулематоза Вегенера, аллергического конъюнктивита, хориоретинита, конъюнктивита, инфекционного кератоконъюнктивита, кератоконъюнктивита, офтальмии новорожденных, трахомы, увеита, глазных воспалений блефароконъюнктивита, мастита, гингивита, перикоронита, фарингита, ринофарингита, сиаладенита, воспаления костно-мышечной системы, приобретенной болезни Стилла, болезни Бехчета, бурсита, хондрокальциноза, дактилита, синдрома Фелти, подагры, инфекционных артритов, болезни Лайма, воспалительного остеоартроза, периартрита, синдрома Рейтера, вирусной инфекции реки Росс, острых респираторных заболеваний, дистресс-синдрома, острого бронхита, острого синусита, аллергического ринита, астмы, тяжелой рефракторной астмы, фарингита, плеврита, ринофарингита, сезонного аллергического ринита, синусита, астматического статуса, трахеобронхита, ринита, серозита, менингита, оптикомиелита, вируса полиомиелита, синдрома Алпорта, Баланита, эпидидимита, орхоэпидидимиса, фокального сегментарного нарушения, гломерулосклероза, гломерулонефрита, IgA нефропатии (болезни Берже), орхита, параметрита, воспаления тазовых органов, простатита, пиелита, пиелостита, пиелонефрита, гранулематоза Вегенера, гиперурикемии, аортита, артериита, хилоперикардита, синдрома Дресслера, эндартериита, эндокардита, экстракраниального височного артериита, ВИЧ-ассоциированного артериита, внутричерепного височного артериита, болезни Кавасаки, лимфангиофлебита, болезни Мондора, периартериита или перикардита; или

(3) аутоиммунного гепатита, воспаления тощей кишки, мезентерита, мукозита, неалкогольного стеатогепатита, невирусного гепатита, аутоиммунного панкреатита, перигепатита, перитонита, поухита, проктита, псевдомембранозного колита, ректосигмоидита, сальпингоперитонита, сигмоидита, стеатогепатита, неспецифического язвенного колита, синдрома Черджа-Стросса, язвенного проктита, синдрома раздраженной кишки, желудочно-кишечных воспалений, острого энтероколита, анусита, некроза Балсера, холецистита, колита, болезни Крона, дивертикулита, энтерита, энтероколита, энтерогепатита, эозинофильного эзофагита, эзофагита, гастрита, геморрагического энтерита, гепатита, вирусной инфекции гепатита, гепатохолангита, гипертрофического гастрита, илеита, илеоцецита, саркоидоза, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Бехтерева, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита, волчанки (кожной/системной/нефрита), СПИДа, агаммаглобулинемии, комплекса, связанного со СПИДом, болезни Брутона, синдрома Чедиака Хигаси, общего переменного иммунодефицита, синдрома Ди Георге, дисгаммаглобулинемии, дефицита иммуноглобулина, синдрома Иова, синдрома Незелофа, бактерицидного расстройства фагоцитов, синдрома Вискотта Олдрича, аспления, слоновости, гиперспленизма, болезни Кавасаки, лимфаденопатии, лимфедемы, лимфоцеле, синдрома Нонне Милроя Межа, болезни селезенки, спленомегалии, тимомы, болезни тимуса, периваскулита, флебита,

плевроперикардита, узелкового полиартериита, васкулита, артериита Такаясу, височного артериита, тромбангиита, облитерирующего тромбангиита, тромбоэндокардита, тромбофлебита или ХОЗЛ (хронического обструктивного заболевания легких).

86. Применение по любому из пп.83 или 84, где соединение должно быть введено в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

87. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1, 6, 24, 37, 40, 50 или 53 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, указанного в пп.55-68.

88. Применение фармацевтической композиции, по любому из пп.23, 36, 39, 49, 52 или 54 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, указанного в пп.69-82.

89. Применение по любому из пп.83, 84, 87 или 88, где второе терапевтическое средство должно быть введено субъекту.

90. Применение по п.89, где расстройство представляет собой воспалительное, аутоиммунное или иммунное заболевание, и второе терапевтическое средство выбрано из:

(1) нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена: напроксена, индометацина, набуметона, толметина, кортикостероидов, преднизона, хлорохина (аралена), гидроксихлорохина (плаквенила), азатиоприна (имурана), циклофосамида (цитоксана), метотрексата, циклоспорина, рапамицина, аналогов рапамицина, ингибиторов TORC1, ингибиторов TORC2 или агентов, которые ингибируют активность IgE, включающих, например, антитела против IgE;

(2) Энбрел<sup>®</sup>, Ремикад<sup>®</sup>, Кумира<sup>®</sup>, Авонекс<sup>®</sup> и Ребиф<sup>®</sup> для лечения аутоиммунного заболевания; или

(3) Ксолар<sup>®</sup>, Адвар<sup>®</sup>, Сингуляр<sup>®</sup> и Спирива<sup>®</sup> для лечения респираторного заболевания.

91. Применение по п.89, где расстройство представляет собой рак, и второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из химиотерапевтического агента, цитотоксического агента, радиоактивного агента и непептидных маленьких молекул.

92. Применение по п.89, где второе терапевтическое средство выбрано из одного или более чем одного из:

(1) тиотепа, циклофосамида, бусульфана, импросульфана, пипосульфана, бензодопы, карбоквона, метуредопы, уредопы, альтретамина, триэтиленмеламина, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид, триметилломеламина, хлорамбуцила, хлорнафазина, холофосфамида, эстрамустина, ифосфамида, мехлоретамина, мехлоретамина оксида гидрохлорида, мелфалана, новембихина, фенестерина, преднимустина, трофосфамида, урамустина, кармустина, хлорозотоцина, фотемустина, ломустина, нимустина, ранимустина, аклациномизина, актиномицина, аутрамицина, азасерина, блеомицинов, кактиномицина, калихеамицина, карабицина, карминомицина, карзинофилина, Казодекс<sup>™</sup>, хромомицинов, дактиномицина, даунорубицина, деторубицина, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, доксорубицина, эпирубицина, эзорубицина, идарубицина, марцелломицина, митомицинов, микофеноловой кислоты, ногаламицина, оливомицинов, пепломицина, потфиромицина, пуромицина,

квеламицина, родорубицина, стрептонирина, стрептозоцина, туберцидина, убенимекс, зиностати́на, зорубицина, метотрексата, 5-фторурацила (5-ФУ), деноптерина, метотрексата, птероптерина, триметотрексата, флударабина, 6-меркаптопурина, тиамиприна, тиогуанина, анцитабина, азациитидина, 6-азауридина, кармофур, цитарабина, дидезоксиуридина, доксифлуридина, эноцитабина, флоксуридина, калустерона, дромостанолон пропионата, эпителиостанола, мепителиостана, тестолактона, аминоклотиетимида, митотана, трилостана, фролиновой кислоты, ацеглатона, альдофосфамида гликозида, аминолевулиновой кислоты, амсакрина, бестрабуцила, бисантрена, эдатраксата, дефофамина, демеколцина, диазиквона, элфомитина, эллиптиния ацетата, этоглюцида, нитрата галлия, гидроксимочевины, лентинана, лонидамина, митогуазона, митоксантрона, мопидамола, нитракрин, пентостатина, фенамета, пирарубицина, подофиллиновой кислоты, 2-этилгидразида, прокарбазина, PSK.R™, разоксана, сизофирана, спирогермания, тенуазоновой кислоты, триазиквона, 2,2',2"-трихлортриэтиламина, уретана, виндезина, дакарбазина, манномустина, митобронитола, митолактола, пипобромана, гацитозина, арабинозида, циклофосфамида, паклитаксела, доцетаксела, ретиноевой кислоты, эсперамицинов или капецитабина;

(2) тамоксифена, ралоксифена, 4-гидрокситамоксифена, триоксифена, кеоксифена, LY 117018, онапристона, торемифена, флутамида, нилутамида, бикалутамида, лейпролида, гозерелина, хлорамбуцила, гемцитабина, 6-тиогуанина, меркаптопурина, метотрексат, цисплатина, карбоплатина, винбластин, платины, этопозида (VP-16), ифосфамида, митомицина С, митоксантрона, винкристина, винорелбина, навелбина, новантрона, тенипозида, дауномицина, аминоптерина, кселоды, ибандроната, камптотецин-11 (ЦПТ-11), ингибитора топоизомеразы RFS 2000 или дифторметилорнитина (ДФМО);

(3) Герцептин®, Авастин®, Эрбитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримидекс®, Таксотер® и Велкейд®, или

(4) непептидной небольшой молекулы, выбранной из иматиниба мезилата, бортезомиба, бикалутамида, гефитиниба или адриамицина.

93. Соединение по п.27 или 33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

94. Соединение по п.93, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодисплазии (МД), миелолиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

95. Соединение по п.93, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

96. Соединение по п.95, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелолиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

97. Соединение по п.95, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с

нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы или неходжкинской лимфом.

98. Соединение по п.93, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

99. Соединение по п.98, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

100. Соединение по п.93, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

101. Соединение по п.93, где респираторное заболевание представляет собой астму.

102. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.27 или 33 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

103. Фармацевтическая композиция по п.102, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодисплазии (МД), миелопролиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфом, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

104. Фармацевтическая композиция по п.102, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

105. Фармацевтическая композиция по п.104, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

106. Фармацевтическая композиция по п.104, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы или неходжкинской лимфом.

107. Фармацевтическая композиция по п.102, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

108. Фармацевтическая композиция по п.107, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома; ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса и уменьшения воспаления.

109. Фармацевтическая композиция по п.102, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического

бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

110. Фармацевтическая композиция по п.102, где респираторное заболевание представляет собой астму.

111. Соединение по п.28 или 34 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

112. Соединение по п.111, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

113. Соединение по п.112, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

114. Соединение по п.112, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы и неходжкинской лимфом.

115. Соединение по п.111, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

116. Соединение по п.115, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса или уменьшения воспаления.

117. Соединение по п.111, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

118. Соединение по п.111, где респираторное заболевание представляет собой астму.

119. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.28 или 34 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

120. Фармацевтическая композиция по п.119, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

121. Фармацевтическая композиция по п.120, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

122. Фармацевтическая композиция по п.120, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы и неходжкинской лимфом.

123. Фармацевтическая композиция по п.119, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

124. Фармацевтическая композиция по п.123, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса или уменьшения воспаления.

125. Фармацевтическая композиция по п.119, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

126. Фармацевтическая композиция по п.119, где респираторное заболевание представляет собой астму.

127. Соединение по п.43, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфом, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

128. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.43, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфом, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

129. Соединение по п.29 или 35 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

130. Соединение по п.129, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфом, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

131. Соединение по п.129, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

132. Соединение по п.131, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

133. Соединение по п.131, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека

типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы и неходжкинской лимфом.

134. Соединение по п.129, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

135. Соединение по п.134, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса или уменьшения воспаления.

136. Соединение по п.129, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

137. Соединение по п.129, где респираторное заболевание представляет собой астму.

138. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.29 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении расстройства, выбранного из одного или более чем одного из рака, поражения костей, воспалительного заболевания, иммунного заболевания, расстройства нервной системы, нарушения обмена веществ, респираторного заболевания, тромбоза или болезни сердца.

139. Фармацевтическая композиция по п.138, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативных расстройств, мастоцитоза, тучноклеточного расстройства, тромбоза, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфом, диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, возрастной Т-клеточной лимфомы, острого лимфолейкоза (ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы (ММ).

140. Фармацевтическая композиция по п.138, где рак представляет собой лейкемию или лимфому.

141. Фармацевтическая композиция по п.140, где лейкемия выбрана из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, миелодисплазии, миелопролиферативных расстройств, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ) хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) и мастоцитоза.

142. Фармацевтическая композиция по п.140, где лимфома выбрана из диффузной крупноклеточной лимфомы В-клеток, иммунобластной лимфомы В-клеток, лимфомы мелких клеток с нерасщепленным ядром, лейкемии/лимфомы вследствие лимфотропного вируса человека типа 1 (ЛТВЧ-1), возрастной Т-клеточной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии, ходжкинской лимфомы и неходжкинской лимфом.

143. Фармацевтическая композиция по п.138, где воспалительное заболевание или иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

144. Фармацевтическая композиция по п.143, где соединение присутствует в количестве, эффективном для уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома, ассоциированного с ревматоидным артритом, выбранного из одного или более чем одного из уменьшения припухлости суставов, уменьшения уровней антител против коллагена в сыворотке крови, уменьшения резорбции костей, уменьшения повреждения хряща, уменьшения паннуса или уменьшения воспаления.

145. Фармацевтическая композиция по п.138, где респираторное заболевание выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), хронического бронхита, эмфиземы или бронхоэктаза.

146. Фармацевтическая композиция по п.138, где респираторное заболевание представляет собой астму.

R U 2 0 1 2 1 0 5 0 7 1 A

R U 2 0 1 2 1 0 5 0 7 1 A