

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037663

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.28

(21) Номер заявки
201791624

(22) Дата подачи заявки
2016.01.15

(51) Int. Cl. A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 251/00 (2006.01)
C07D 339/06 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СПЛАЙСИНГА мРНК

(31) 62/104,547; 62/180,380

(32) 2015.01.16; 2015.06.16

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/013553

(87) WO 2016/115434 2016.07.21

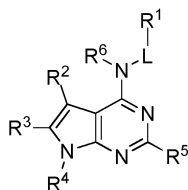
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕ ДЖЕНЕРАЛ ХОСПИТАЛ
КОРПОРЕЙШН; ЮНАЙТЕД
СТЕЙТС ДИПАРТМЕНТ ОФ ХЕЛТ
ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИЗ (US)

(72) Изобретатель:
Слогенхаупт Сьюзан А., Джонсон
Грехэм, Пакетт Уильям Д., Чжан
Вэй, Маруган Хуан (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) PubChem, Substance Record
for SID 163507406, Create Date:
2013-06-10 [retrieved on 16 March 2016],
Retrieved from the Internet: URL:https://
pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/163507406,
entire document
US-A1-20140330006
US-B2-8729025
WO-A1-2011041655

(57) Описаны соединения формулы (Ia)



которые могут применяться для улучшения сплайсинга мРНК в клетке. Иллюстративные описанные в настоящем тексте соединения могут применяться для улучшения сплайсинга мРНК в генах, содержащих по меньшей мере один экзон, заканчивающийся нуклеотидной последовательностью САА. Кроме того, описаны способы получения указанных соединений и способы лечения заболеваний центральной нервной системы, а также фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения.

B1

037663

037663

B1

Ссылки на родственные заявки

Для настоящего изобретения испрашивается приоритет по предварительным заявкам на патенты США № 62/104547, поданной 16 января 2015 г., и № 62/180380, поданной 16 июня 2015 г., полный текст каждой из которых включен в настоящее описание посредством ссылки.

Спонсируемые федеральным правительством исследования и разработки

Настоящее изобретение было спонсировано Правительством в рамках гранта № U01NS078025, выданного Национальными институтами здравоохранения. Правительство имеет определенные права на данное изобретение.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается соединений для лечения нарушений, связанных с неправильно сплайсированной мРНК, и, более конкретно, производных кинетина, предназначенных для лечения семейной дизавтономии у нуждающихся в таком лечении пациентов.

Предпосылки создания изобретения

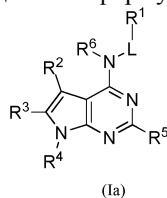
Семейная дизавтономия (familial dysautonomia, FD) (MIM #2239001), известная также как синдром Райли-Дея или врожденная сенсорная автономная нейропатия III типа (HSAN-III), является наиболее известным и часто встречающимся представителем группы врожденных сенсорных автономных нейропатий (HSAN), характеризующихся обширной сенсорной и различной автономной дисфункцией. FD нарушает развитие нейронов и связана с прогрессирующей дегенерацией нейронов. Нарушения затрагивают несколько систем, что приводит к значительному ухудшению качества жизни и преждевременной смерти. FD вызывается мутациями в гене IKBKAP, и во всех описанных к настоящему моменту классах этого заболевания наблюдается мутация интрона 20, результатом которой является особая схема тканеспецифического пропуска экзона.

См. также, например, работы Shetty et al. Human Molecular Genetics, 2011, 20(21):4093-4101; Axelrod et al. Pediatric Research, 2011, 70(5):480-483; Gold-von Simson et al. Pediatric Research, 2009, 65(3):341-346; Yoshida et al. PNAS, 2015, 112(9):2764-2769; и Международные патентные заявки WO 2015/005491, WO 2010/118367 и WO 2014/124458, полный текст которых включен в настоящее описание посредством ссылки.

Следует понимать, что определенные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте частных вариантов осуществления, могут также присутствовать в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также реализовываться по отдельности или в любой подходящей подкомбинации.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны соединения формулы (Ia)



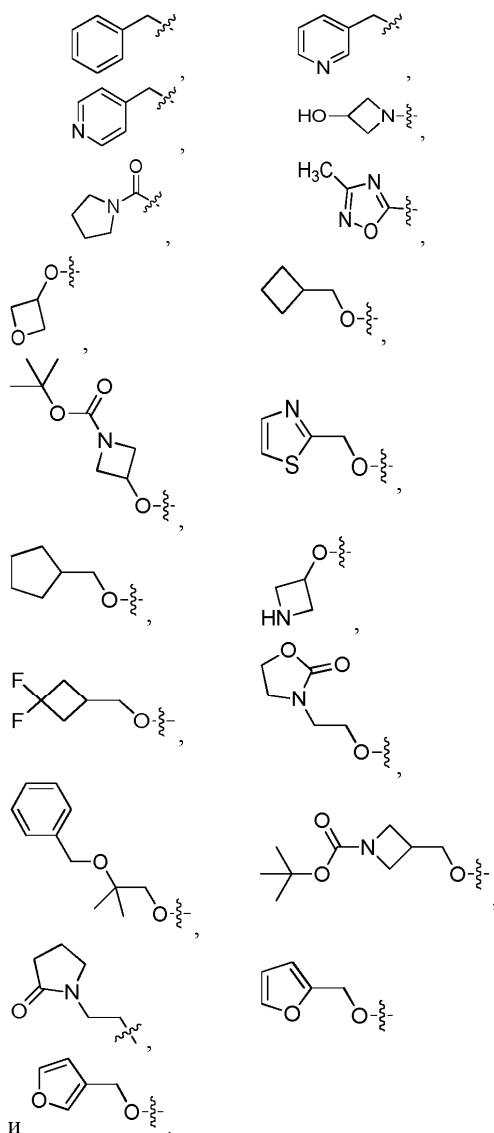
или их фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой метилен;

R¹ выбран из группы, состоящей из фенила, 2-бензофуридила, 4-хинолинидила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами; каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксигруппы и -C(=O)ОН;

R² представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R³ выбран из группы, состоящей из H, азидогруппы, CN, метила, циклопропила, циклобутила, фенила, 3-пиридинила, N-морфолиногруппы, метоксигруппы, этоксигруппы, n-пропоксигруппы, изопропоксигруппы, n-бутоксигруппы, -OCH₂CH₂ОН, -OCH₂CH₂CH₂ОН, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -ONHCH₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CHF₂CH₃, -OCH₂CH₂NHC(=O)CH₃, циклобутоксигруппы, -OCH₂CH₂-O-фенила, -SCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂ОН, -CH₂OCH₃, -CH₂ОН, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂ОН, -C(=O)NHCH₂CH₂ОН, -OC(=O)CH₃, -OCH₂-азетидинила, -OCH₂-оксетанила,



и

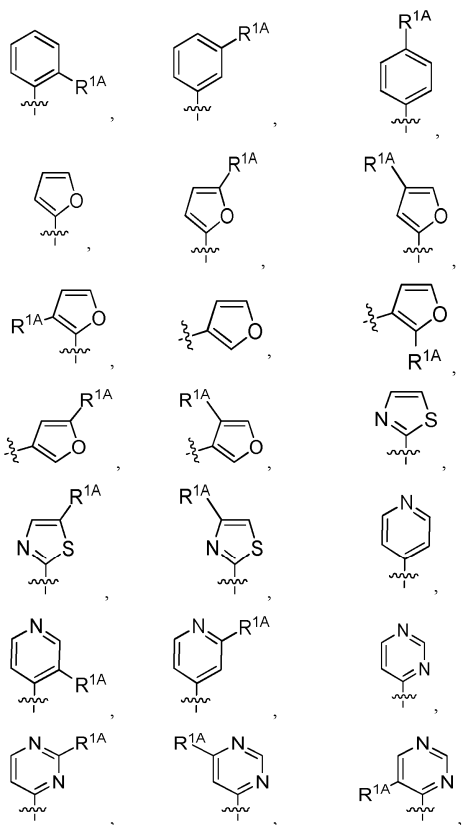
R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

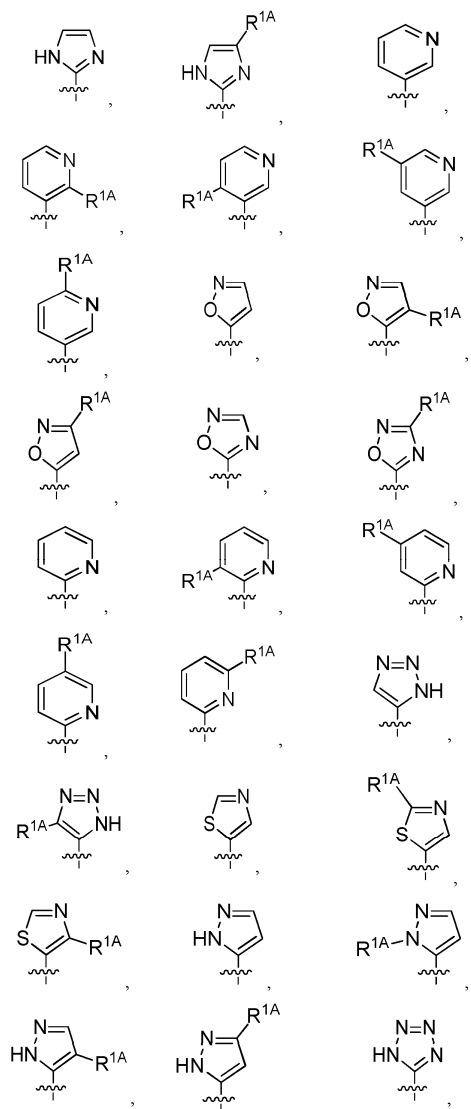
R^5 представляет собой галоген;

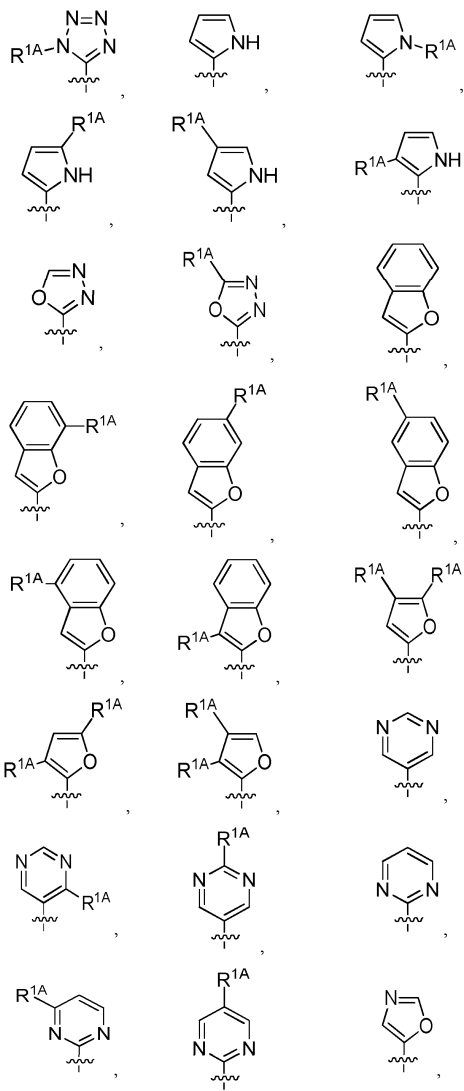
R^6 представляет собой H;

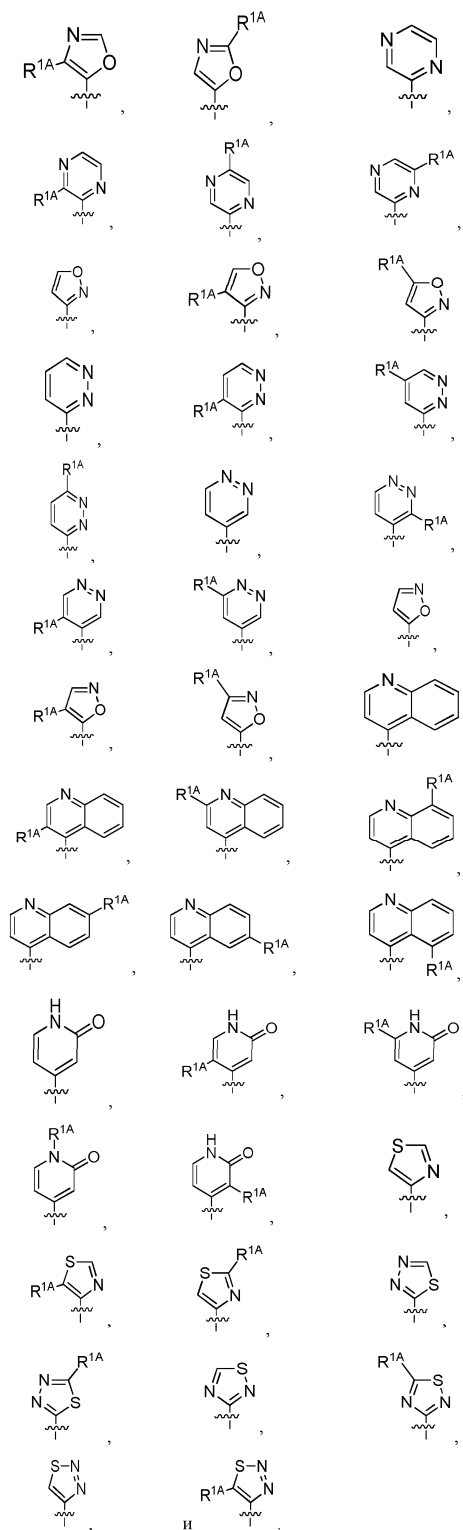
каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C_{1-4} алкила C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкоксигруппы, $-(C_{1-4}алкил)-(C_{1-4}алкокси)$, $-(C_{1-4}алкокси)-(C_{1-4}алкокси)$, C_{1-4} галогеналкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)-аминогруппы, карбамила, C_{1-4} алкилкарбамила, ди(C_{1-4} алкил)карбамила, C_{1-4} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, аминокарбониламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбониламиногруппы и ди(C_{1-4} алкил) аминокарбониламиногруппы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-бензофуранил или 4-хинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 2-бензофуранила, 4-хинолинила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 2-бензофуранила, 4-хинолинила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:









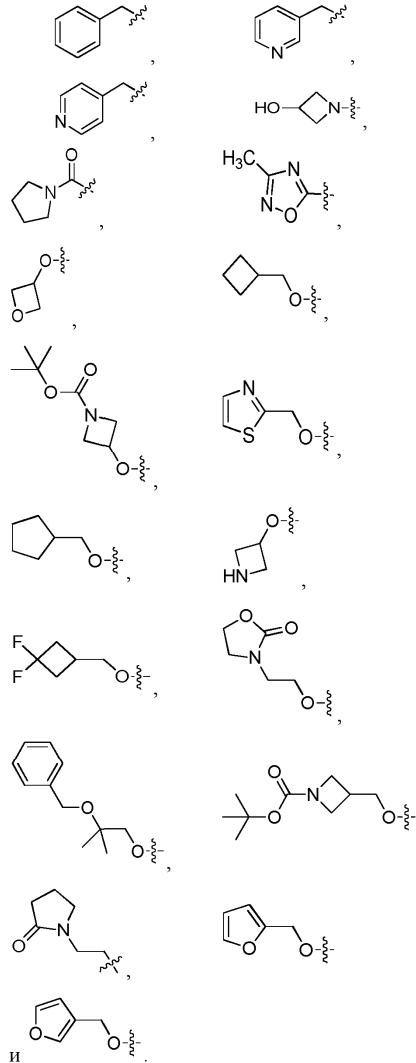
В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы и $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из CN, фтора, хлора, метила, трифторметила, метоксигруппы и $-C(=O)OH$.

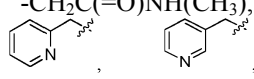
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного фенила и незамещенного 5-6-членного гетероарила.

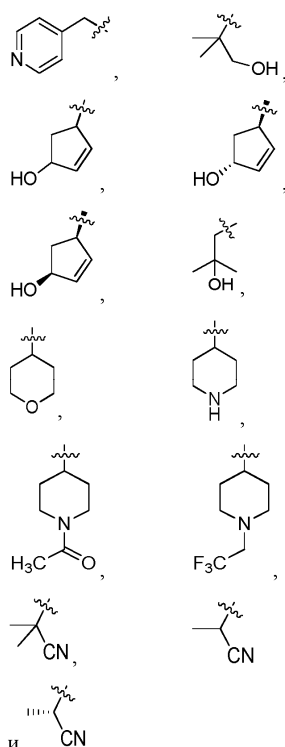
В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из H, азидогруппы, CN, метила, циклопропила, циклобутила, фенила, 3-пиридила, N-морфолиногруппы, метоксигруппы, этоксигруппы, н-пропоксигруппы, изопропоксигруппы, н-бутоксигруппы, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-ONHCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2CH_3$, $-OCH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, циклобутоксигруппы, $-OCH_2CH_2-O$ -фенила,

-SCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂NHCH₃,
 -CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH,
 -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -OC(=O)CH₃, -OCH₂-азетидинила, -OCH₂-оксетанила,



и
 В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆-алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый C₁₋₆-алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R²⁰ группами. В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из H, метила, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)NH(CH₃), -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃,
 -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, 



В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и иода. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-1, или их фармацевтически приемлемых солей.

В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении описан также способ лечения заболевания, связанного с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления описанный способ включает доставку соединения в центральную нервную систему субъекта.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, выбрано из группы, состоящей из следующих заболеваний: боковой амиотрофический склероз (ALS), атипичный кистозный фиброз, аутизм, расстройства аутистического спектра, амиотрофия Шарко-Мари-Тута, синдром CHARGE, деменция, эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, семейная дизавтономия (FD), наследственный изолированный дефицит гормона роста II типа (IGHD II), синдром Фрейзера, лобно-височная деменция и болезнь Паркинсона, связанная с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Хантингтона, синдром Марфана, задержка в умственном развитии, болезнь Менкеса (MD), мышечная дистрофия, миопатия, миотоническая дистрофия 1 типа (DM1), миотоническая дистрофия 2 типа (DM2), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Реклингхаузена NF; периферический NF), синдром затылочного рога, болезнь Паркинсона, ретинобластома, шизофрения, туберозный склероз, и связанные с генами заболевания, перечисленные в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, выбрано из группы, состоящей из семейной дизавтономии и нейрофиброматоза 1 типа. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой семейную дизавтономию. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой нейрофиброматоз 1 типа. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой заболевание, указанное в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связаны с одним или более генами, содержащими по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА. В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга

мРНК связаны с одним геном, содержащим по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА. В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связаны с одним или более генами, выбранными из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связаны с одним геном, выбранным из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7.

В некоторых вариантах осуществления указанные один или более генов выбраны из группы, приведенной в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления указанный ген выбран из группы, приведенной в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления указанный ген связан с состоянием, указанным в табл. 1 в числе связанных с перечисленными генами.

В настоящем изобретении описан также способ улучшения сплайсинга мРНК в гене (например, в гене в клетке), включающий контактирование клетки, экспрессирующей данный ген, с описанным в настоящем тексте соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления указанный ген выбран из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7.

В некоторых вариантах осуществления указанный ген выбран из группы, приведенной в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК в гене включает улучшение включения экзона.

В настоящем изобретении описан также способ улучшения сплайсинга мРНК в клетке, включающий контакт клетки с эффективным количеством описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное улучшение представляет собой улучшение сплайсинга мРНК в гене.

В настоящем изобретении описан также способ улучшения сплайсинга мРНК в клетке, включающий контакт клетки с описанным в настоящем тексте соединением или его фармацевтически приемлемой солью, где указанное улучшение представляет собой улучшение сплайсинга мРНК в гене, выбранном из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7.

В некоторых вариантах осуществления указанный ген выбран из группы, приведенной в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК в гене включает улучшение включения экзона.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении способы могут включать проведение анализа сплайсинга мРНК в клетке в присутствии описанного в настоящем тексте соединения и детектирование улучшения сплайсинга мРНК (например, повышение степени включения экзона) в клетке.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении способы осуществляются в клетке или в субъекте, имеющих генетические мутации, которые вызывают дефект сплайсинга мРНК, т.е. нарушенный или аномальный сплайсинг мРНК, который отличается от сплайсинга мРНК в клетках дикого типа. Указанные способы могут включать выявление субъекта, имеющего такую генетическую мутацию, и/или выявление субъекта, страдающего патологическим состоянием, связанным с дефектом сплайсинга мРНК, описанным в настоящем тексте или известным в литературе.

Если не указано иное, все применяющиеся в настоящем тексте технические и научные термины имеют значения, общепринятые среди квалифицированных специалистов в области, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем тексте описаны способы и материалы для применения по настоящему изобретению; также могут применяться другие подходящие способы и материалы, известные в

данной области техники. Все материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения из баз данных и другие упомянутые в настоящем тексте источники включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылок. В случае конфликта приоритет имеет настоящее описание, включая приведенные здесь определения.

Описание чертежей

На фиг. 1А показан процент включения экзона 20 в печени мышей C57Bl6-FD после введения соединения (100) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки и введения кинетина в дозировке 400 мг/кг/сутки.

На фиг. 1В показан процент включения экзона 20 в печени мышей C57Bl6-FD после введения соединения (230) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 1С показан процент включения экзона 20 в печени мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 2А показан процент включения экзона 20 в сердце мышей C57Bl6-FD после введения соединения (100) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки и введения кинетина в дозировке 400 мг/кг/сутки.

На фиг. 2В показан процент включения экзона 20 в сердце мышей C57Bl6-FD после введения соединения (230) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 2С показан процент включения экзона 20 в сердце мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 3А показан процент включения экзона 20 в почках мышей C57Bl6-FD после введения соединения (100) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки и введения кинетина в дозировке 400 мг/кг/сутки.

На фиг. 3В показан процент включения экзона 20 в почках мышей C57Bl6-FD после введения соединения (230) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 3С показан процент включения экзона 20 в почках мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 4А показан процент включения экзона 20 в мозге мышей C57Bl6-FD после введения соединения (100) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки и введения кинетина в дозировке 400 мг/кг/сутки.

На фиг. 4В показан процент включения экзона 20 в мозге мышей C57Bl6-FD после введения соединения (230) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 4С показан процент включения экзона 20 в мозге мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 5 показан процент включения экзона 20 в тройничном нерве мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

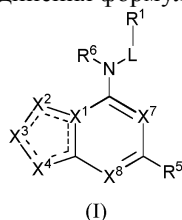
На фиг. 6 показан процент включения экзона 20 в седалищном нерве мышей C57Bl6-FD после введения соединения (270) в дозировке 10, 30 и 60 мг/кг/сутки.

На фиг. 7 показаны результаты вестерн-блоттинга относительно семейной дизавтономии (FD) в фибробластах человека, подвергавшихся обработке в течение 5 дней репрезентативными соединениями (230), (302), (270) и (100).

Подробное описание

По оценкам, мутации, которые нарушают сплайсинг мРНК, составляют 20-30% всех вызывающих заболевания мутаций, и исследования показали, что альтернативно сплайсированные изоформы шире всего представлены в мозге. Эти данные в комбинации означают, что дефекты альтернативного сплайсинга могут быть драйвером нейродегенеративного заболевания. Было показано, что пероральное введение кинетина (N⁶-фуруриладенина) мышам (400 мг/кг/сутки в течение 7 дней) улучшает сплайсинг КВКАР *in vivo* в определенных тканях, включая мозг. Кроме того, предварительное тестирование на пациентах и носителях семейной дизавтономии привело к повышению содержания нормальной КВКАР мРНК в периферийной крови людей (см., например, патенты США № 8729025 и 7737110, описания каждого из которых включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки). Однако для достижения изменений в сплайсинге требовались высокие дозировки. Соответственно, в настоящем изобретении описаны соединения, которые могут применяться для терапевтического таргетирования механизмов сплайсинга мРНК.

В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемая соль, где

X¹ представляет собой N или C;

X² выбран из группы, состоящей из S, N, NR², CR² и CHR²;

X³ выбран из группы, состоящей из S, N, NR³, CR³ и CHR³;

X^4 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^4 , CR^4 и CHR^4 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

X^8 представляет собой N или CR^8 ;

L отсутствует или выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, где каждый C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен и C_{2-6} алкинилен необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 2-бензофуранила, 4-хинолинила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ галогеналкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкоксигруппы;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a2} , $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $-OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)OR^{b3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $-OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)OR^{b4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $-OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)OR^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $-OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} алкоксигруппы;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, NO_2 , OR^{a7} , $C(=O)R^{b7}$, $C(=O)OR^{b7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $-OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(=O)OR^{b7}$, $NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(=O)_2R^{b7}$ и $NR^{c7}S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, NO_2 , OR^{a8} , $C(=O)R^{b8}$, $C(=O)OR^{b8}$, $NR^{c8}R^{d8}$, $C(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $-OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$, $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$, $NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ и $NR^{c8}S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{d7} , R^{a8} , R^{b8} , R^{c8} и R^{d8} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{1-6}алкоксигруппы$, $C_{3-10}циклоалкила$, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{3-10}циклоалкила$, $C_{6-10}арила$, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, $C_{3-10}циклоалкил$, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{3-10}циклоалкил$, $C_{6-10}арил$, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами; или

R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединены с формированием 5-10-членного гетероарильного или 4-10-членного гетероциклоалкильного кольца, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами; или

R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединены с формированием 5-10-членного гетероарильного или 4-10-членного гетероциклоалкильного кольца, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами; или

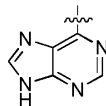
R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединены с формированием 5-10-членного гетероарильного или 4-10-членного гетероциклоалкильного кольца, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из OH, SH, CN, NO_2 , галогена, оксогруппы, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила,

C₁₋₄алкоксигруппы, -(C₁₋₄алкил)-(C₁₋₄алкокси), -(C₁₋₄алкокси)-(C₁₋₄алкокси), C₁₋₄галогеналкоксигруппы, C₃₋₆циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C₁₋₄алкиламиногруппы, ди(C₁₋₄алкил)аминогруппы, карбамила, C₁₋₄алкилкарбамила, ди(C₁₋₄алкил)-карбамила, карбамоила, C₁₋₄алкилкарбамоила, ди(C₁₋₄алкил)карбамоила, C₁₋₄алкилкарбонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламиногруппы, C₁₋₄алкилсульфониламиногруппы, аминосульфо-нила, C₁₋₄алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₄алкил)аминосульфонила, аминосульфониламиногруппы, C₁₋₄алкиламиносульфониламиногруппы, ди(C₁₋₄алкил)аминосульфониламиногруппы, аминокарбонила-миногруппы, C₁₋₄алкиламинокарбониламиногруппы и ди(C₁₋₄алкил)аминокарбониламиногруппы;

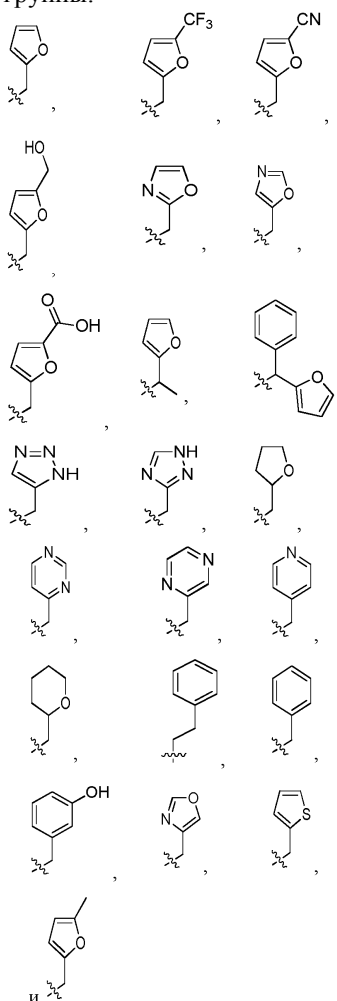
где кольцо, содержащее X¹, X², X³ и X⁴, формирует циклоалкильное, гетероарильное или гетеро-циклоалкильное кольцо;

при условии, что когда 9-членное кольцо, содержащее X¹, X², X³, X⁴, X⁷ и X⁸, формирует кольцо А



Кольцо А

то -L-R¹ не образует следующие группы:



В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X¹ представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой NR². В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой CR². В некоторых вариантах осуществления X² представляет собой CHR².

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой NR³. В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой CR³. В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой CHR³.

В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой NR⁴. В

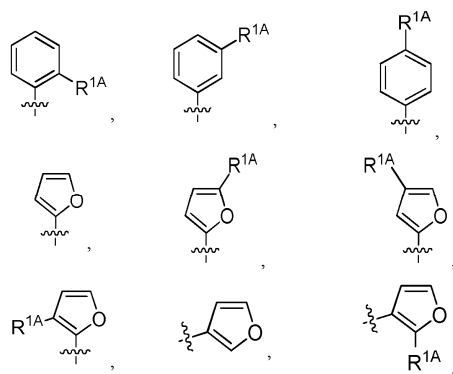
некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой CR^4 . В некоторых вариантах осуществления представляет собой CHR^4 .

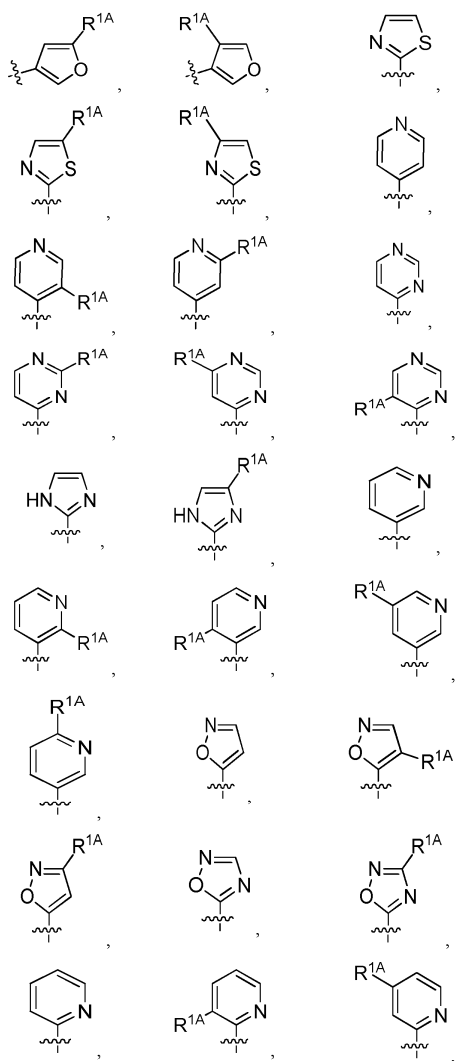
В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой CR^7 .

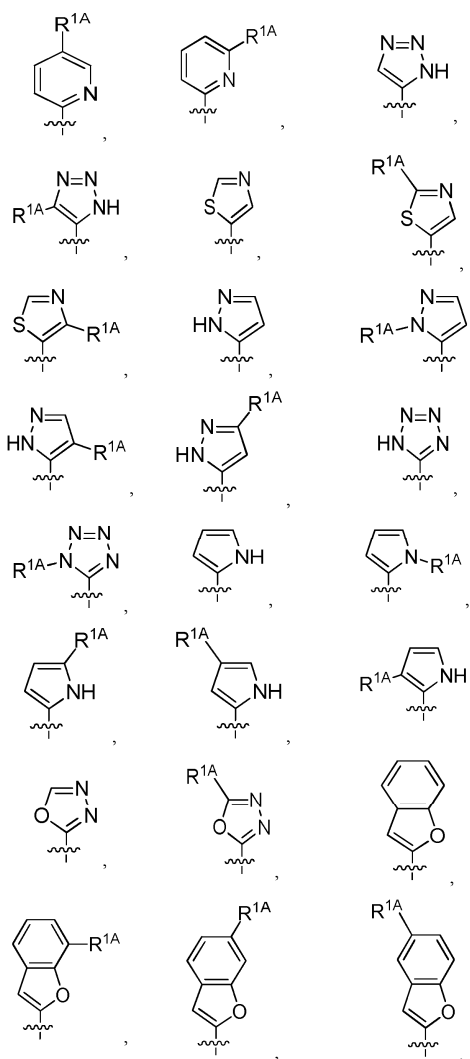
В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой CR^8 . В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой CH.

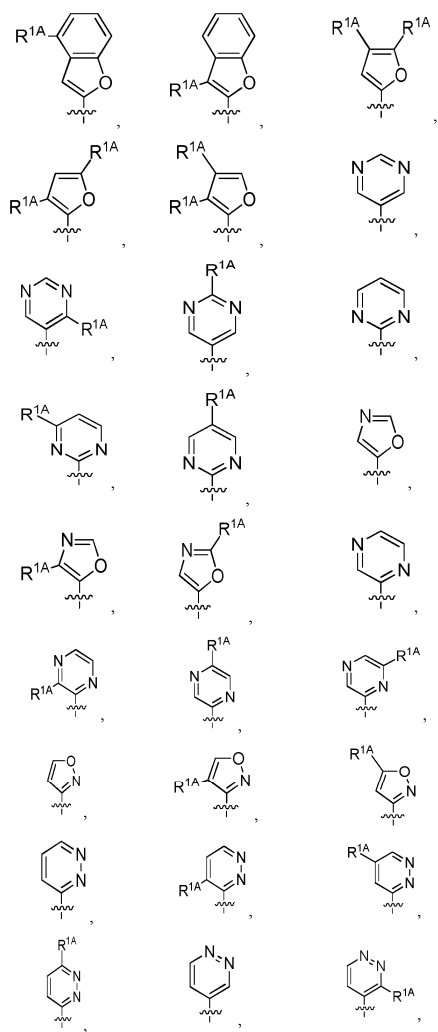
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен.

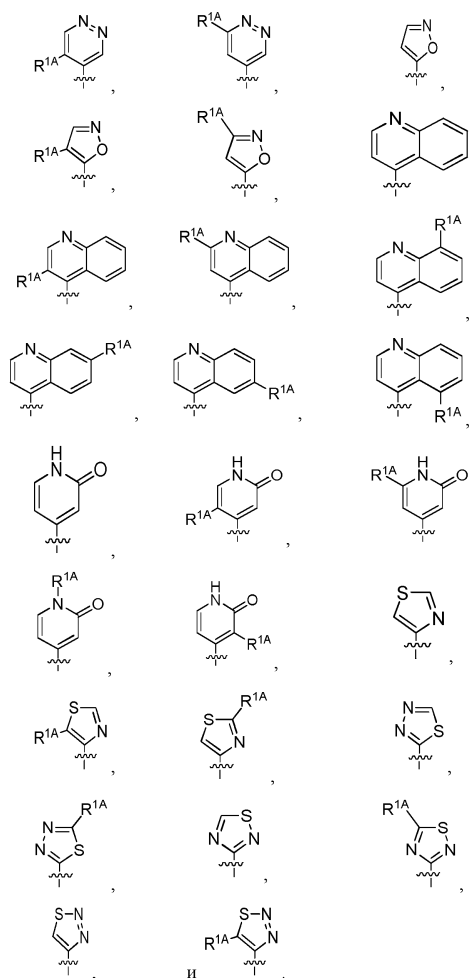
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-бензофуранил или 4-хинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 2-бензофуранила, 4-хинолинила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила и незамещенного 5-6-членного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 2-бензофуранила, 4-хинолинила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:





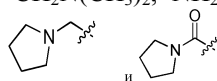




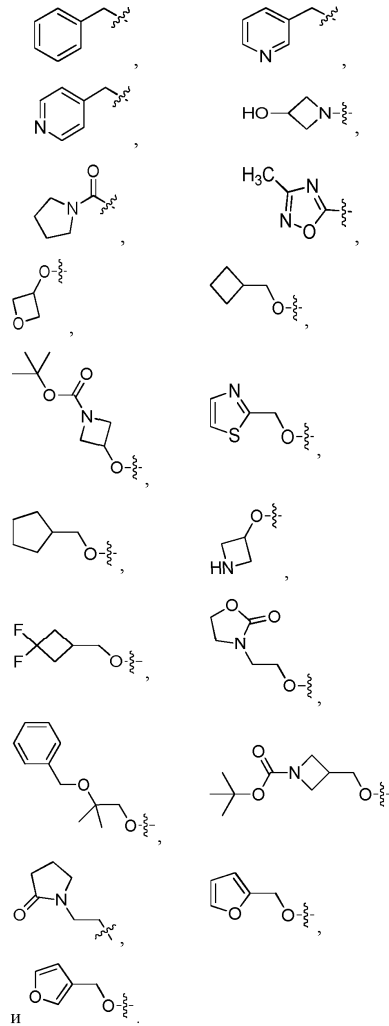


В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы и $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из CN, фтора, хлора, метила, трифторметила, метоксигруппы и $-C(=O)OH$.

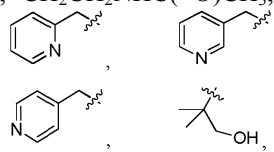
В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, $C(=O)OR^{a2}$ и $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, хлора, фтора, брома, CN, метила, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, фенила, 4-пиридинила, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_3$,

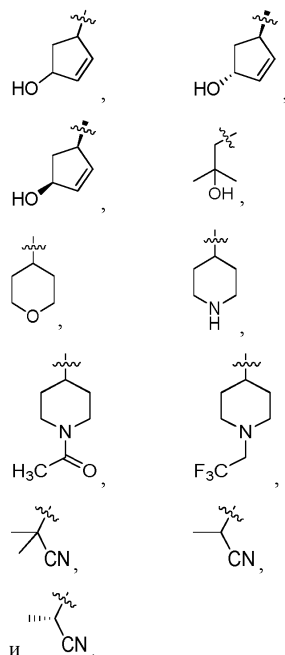


В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, CN, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $-OC(=O)R^{b3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-OR^{a3}$. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из H, азидогруппы, CN, метила, циклопропила, циклобутила, фенила, 3-пиридинила, N-морфолиногруппы, метоксигруппы, этоксигруппы, н-пропоксигруппы, изопропоксигруппы, н-бутоксигруппы, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-ONHCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2CH_3$, $-OCH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, циклобутоксигруппы, $-OCH_2CH_2-O$ -фенила, $-SCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$, $-OC(=O)CH_3$, $-OCH_2$ -азетидинила, $-OCH_2$ -оксетанила,

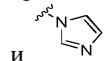


В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидо-группы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a4} , $NR^{c4}R^{d4}$ и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, метила, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,





В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NR^{c5}R^{d5}$, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, иода, CN, метила, изопропила, OH, OCH_3 , NH_2 , $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, фенила, циклопропила



и

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкоксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$. В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления:

X^1 представляет собой N или C;

X^2 представляет собой N, NR^2 , CR^2 или CHR^2 ;

X^3 представляет собой N, NR^3 , CR^3 или CHR^3 ;

X^4 представляет собой S, N, NR^4 , CR^4 или CHR^4 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

X^8 представляет собой N или CR^8 ;

L представляет собой незамещенный C_{1-6} алкилен;

R^1 выбран из группы, состоящей из 2-бензофуридила, 4-хинолинила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы и $-C(=O)OH$;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, $C(=O)OR^{a2}$ и $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, CN, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ $-OC(=O)R^{b3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a4} ,

R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NR^7R^{d7}$; и

R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления:

X^1 представляет собой N или C;

X^2 выбран из группы, состоящей из N, NR^2 , CR^2 и CH_2 ;

X^3 выбран из группы, состоящей из N, NR^3 , CR^3 и CH_2 ;

X^4 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^4 , CR^4 и CH_2 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

X^8 представляет собой N или CR^8 ;

L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен;

R^1 выбран из группы, состоящей из 2-фуридила, 4-хинолинила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы и $-C(=O)OH$;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, $C(=O)OR^{a2}$ и $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, CN, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $-OC(=O)R^{b3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a4} , $NR^{c4}R^{d4}$ и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NR^{c5}R^{d5}$, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NR^7R^{d7}$; и

R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления:

X^1 представляет собой N или C;

X^2 выбран из группы, состоящей из N, NR^2 , CR^2 и CH_2 ;

X^3 выбран из группы, состоящей из N, NR^3 , CR^3 и CH_2 ;

X^4 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^4 , CR^4 и CH_2 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

X^8 представляет собой N или CR^8 ;

L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен;

R^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного 2-фуридила, незамещенного 4-хинолинила, незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, $C(=O)OR^{a2}$ и $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, CN, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $-OC(=O)R^{b3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a4} , $NR^{c4}R^{d4}$ и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NR^{c5}R^{d5}$, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NR^7R^{d7}$; и

R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления:

X^1 представляет собой N или C;

X^2 выбран из группы, состоящей из N, NR^2 , CR^2 и CH_2 ;

X^3 выбран из группы, состоящей из N, NR^3 , CR^3 и CH_2 ;

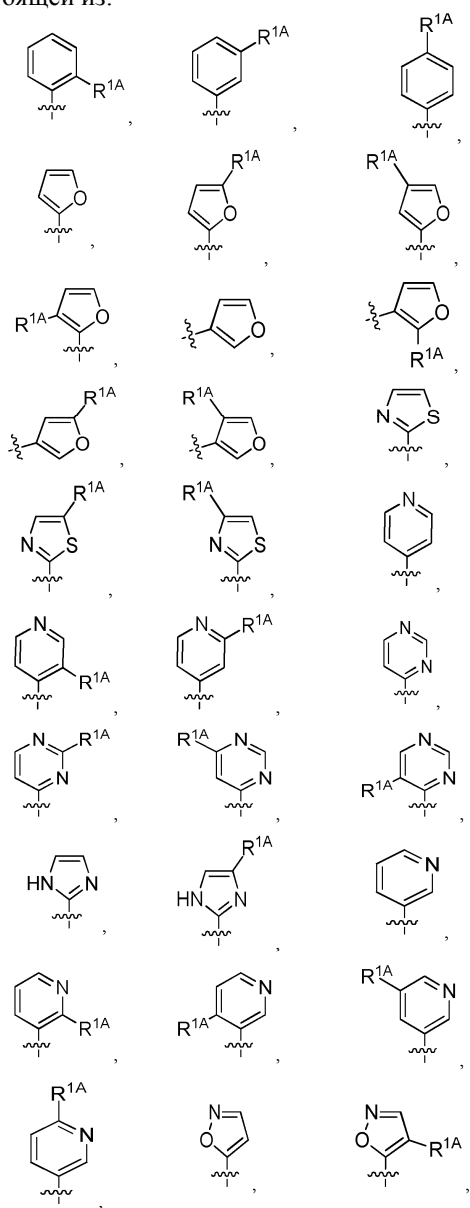
X^4 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^4 , CR^4 и CH_2 ;

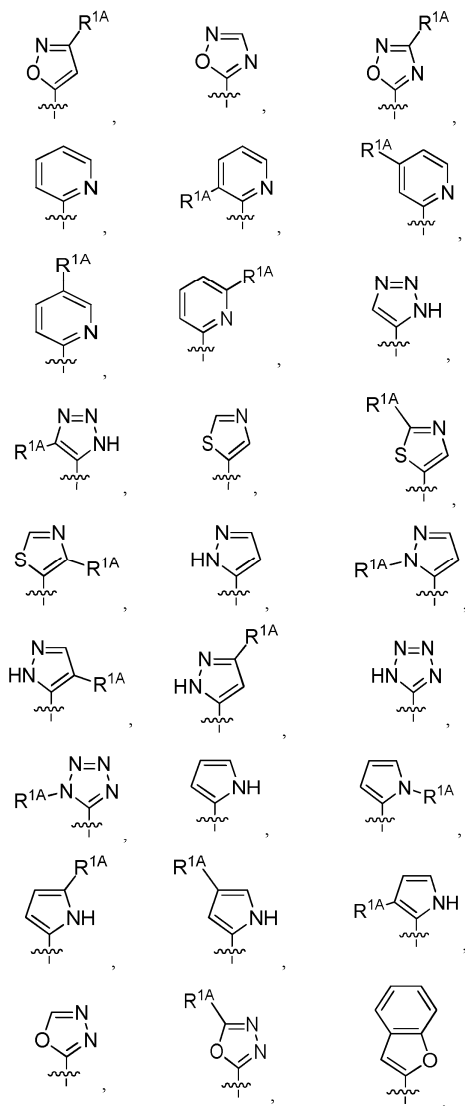
X^7 представляет собой N или CR^7 ;

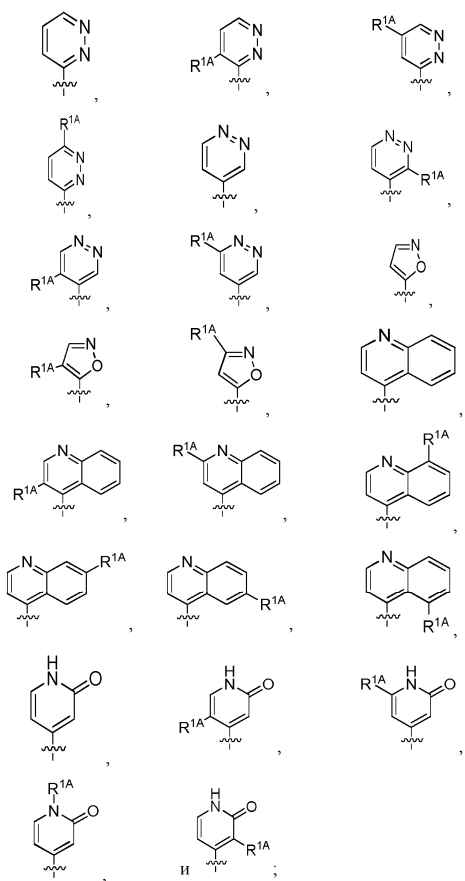
X^8 представляет собой N или CR^8 ;

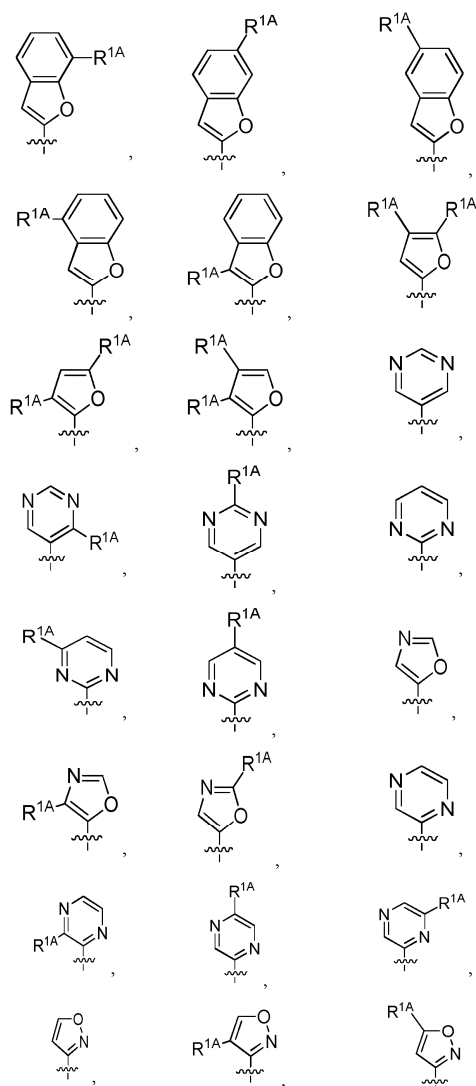
L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен;

R^1 выбран из группы, состоящей из:









R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, $C(=O)OR^{a2}$ и $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, CN, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $-OC(=O)R^{b3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a4} , $NR^{c4}R^{d4}$ и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

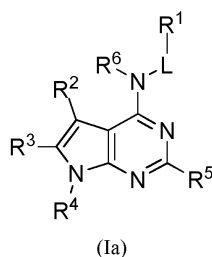
R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NR^{c5}R^{d5}$, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила;

R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, CN и $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$; и

R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления L отсутствует или выбран из группы, состоящей из незамещенного C₁₋₆алкилена, незамещенного C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена. В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из незамещенного C₁₋₆алкилена, незамещенного C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C₁₋₆алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен или незамещенного этилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен.

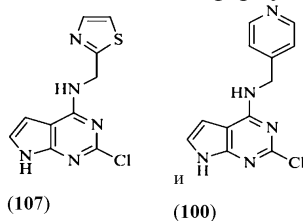
В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил или незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R², R³ и R⁴ каждый независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила. В некоторых вариантах осуществления R², R³ и R⁴ каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления R⁵ выбран из группы, состоящей из H и галогена. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой хлор.

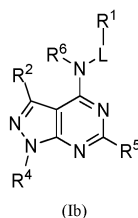
В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H или C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) выбрано из группы, состоящей из:



или их фармацевтически приемлемой соли.

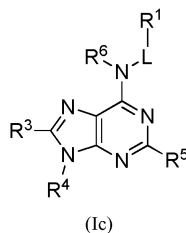
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic)

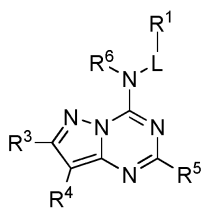


или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -OR^{a3}.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение

формулы (Id)

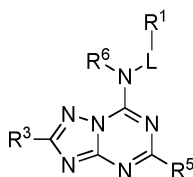


(Id)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

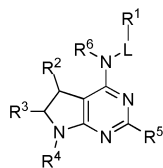
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie)



(Ie)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R³, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If)

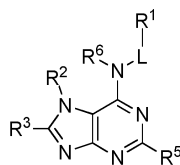


(If)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig)

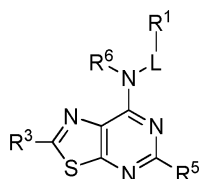


(Ig)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ih)

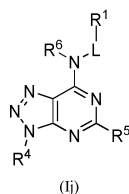


(Ih)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R³, R⁵, R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ij)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

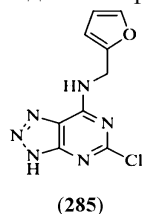
В некоторых вариантах осуществления L отсутствует или выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{1-6} алкилена, незамещенного C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена. В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{1-6} алкилена, незамещенного C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен или незамещенного этилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил или незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хлор.

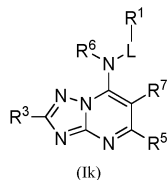
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ij) представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

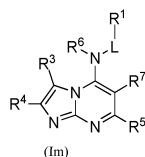
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ik)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Im)

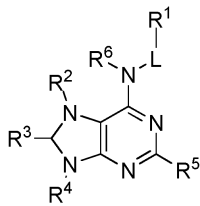


или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соедине-

ний формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (In)

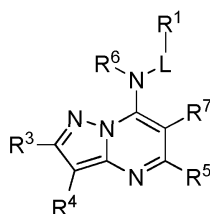


(In)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Io)

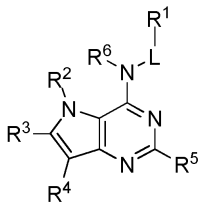


(Io)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 в формуле (Io) имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

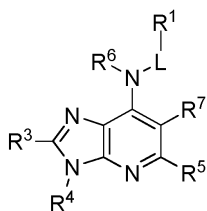
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ip)



(Ip)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Iq)

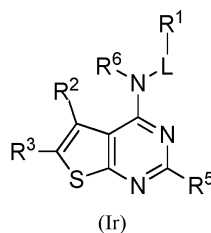


(Iq)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

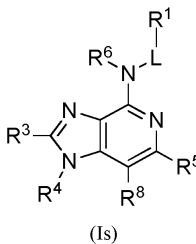
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ir)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H.

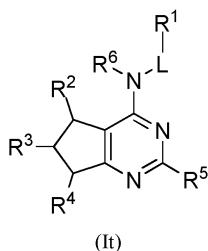
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Is)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁸ имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R⁶ и R⁸, каждый, представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (It)

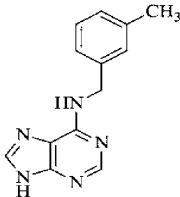
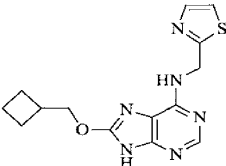
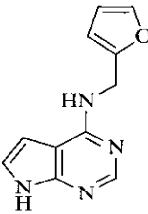
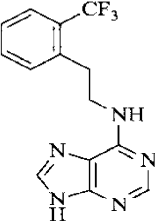
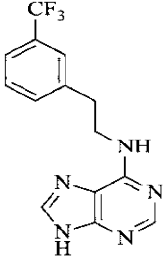
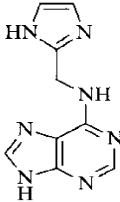
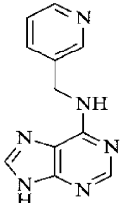
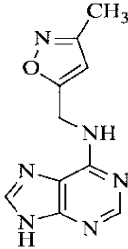


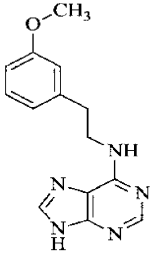
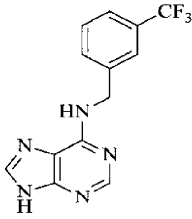
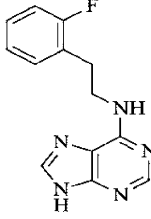
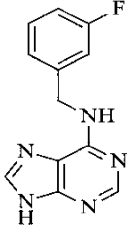
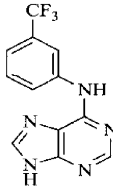
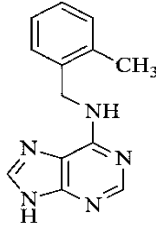
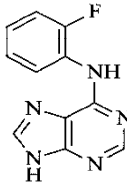
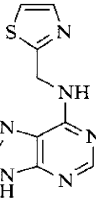
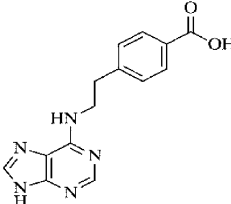
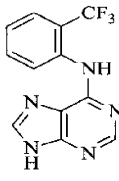
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ в формуле (It) имеют значения, указанные в настоящем тексте для соединений формулы (I).

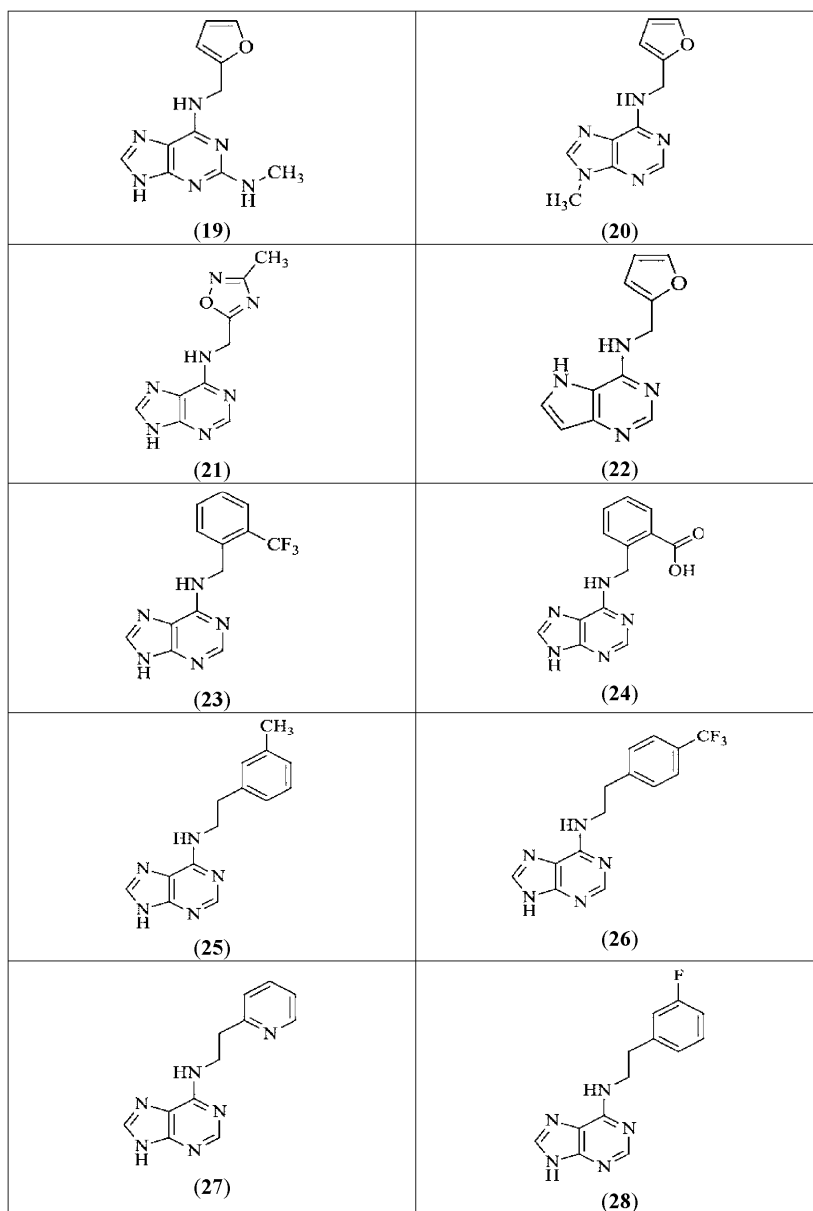
В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R⁶ и R⁸, каждый, представляют собой H.

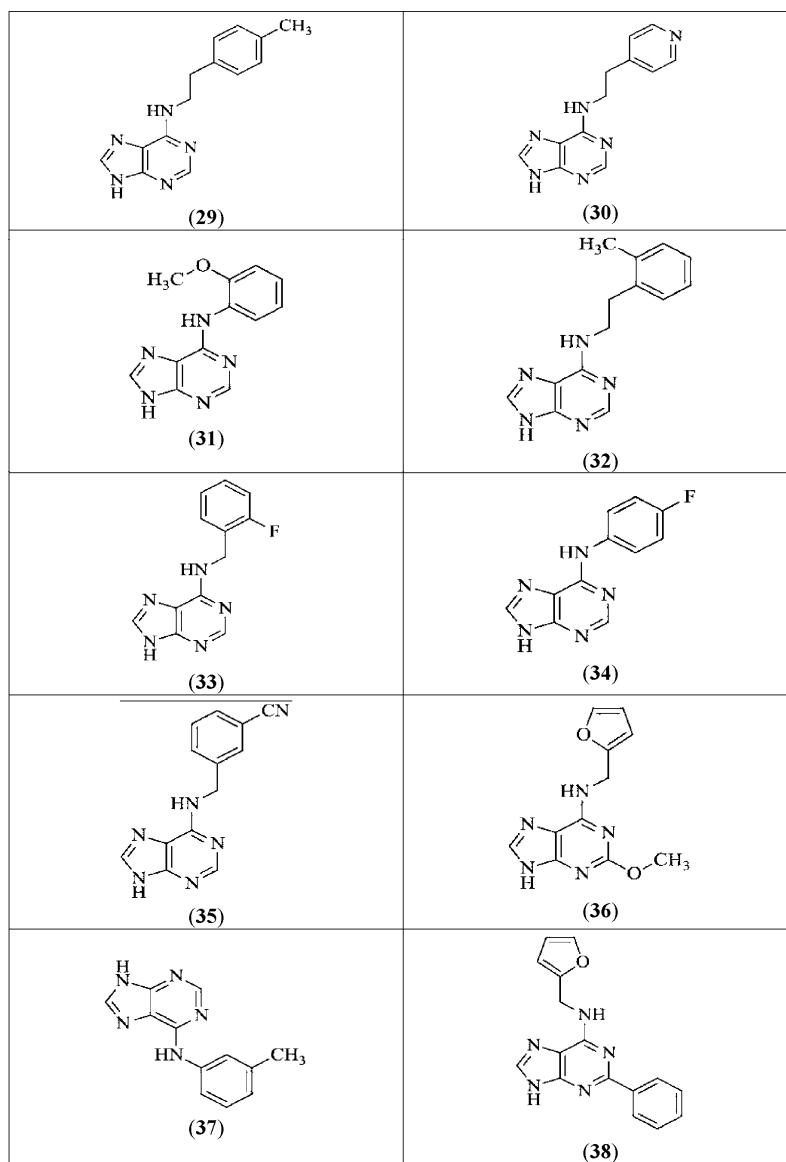
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-1, или их фармацевтически приемлемых солей.

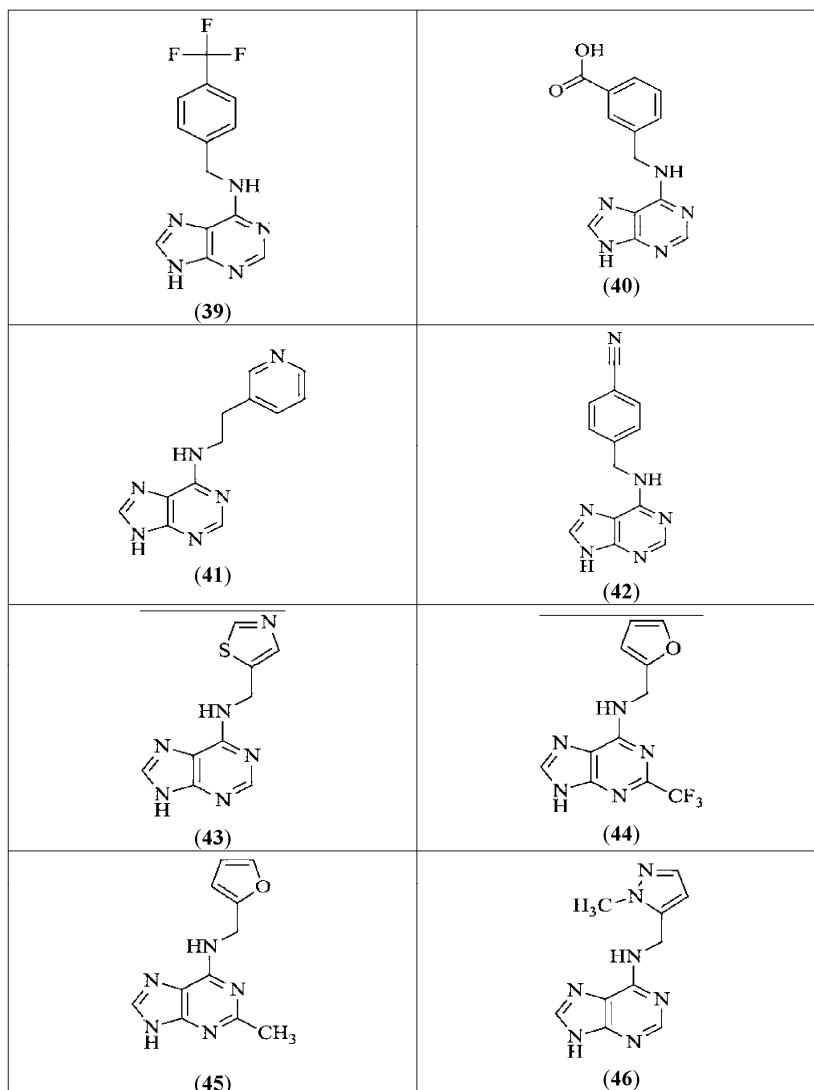
Таблица А-1

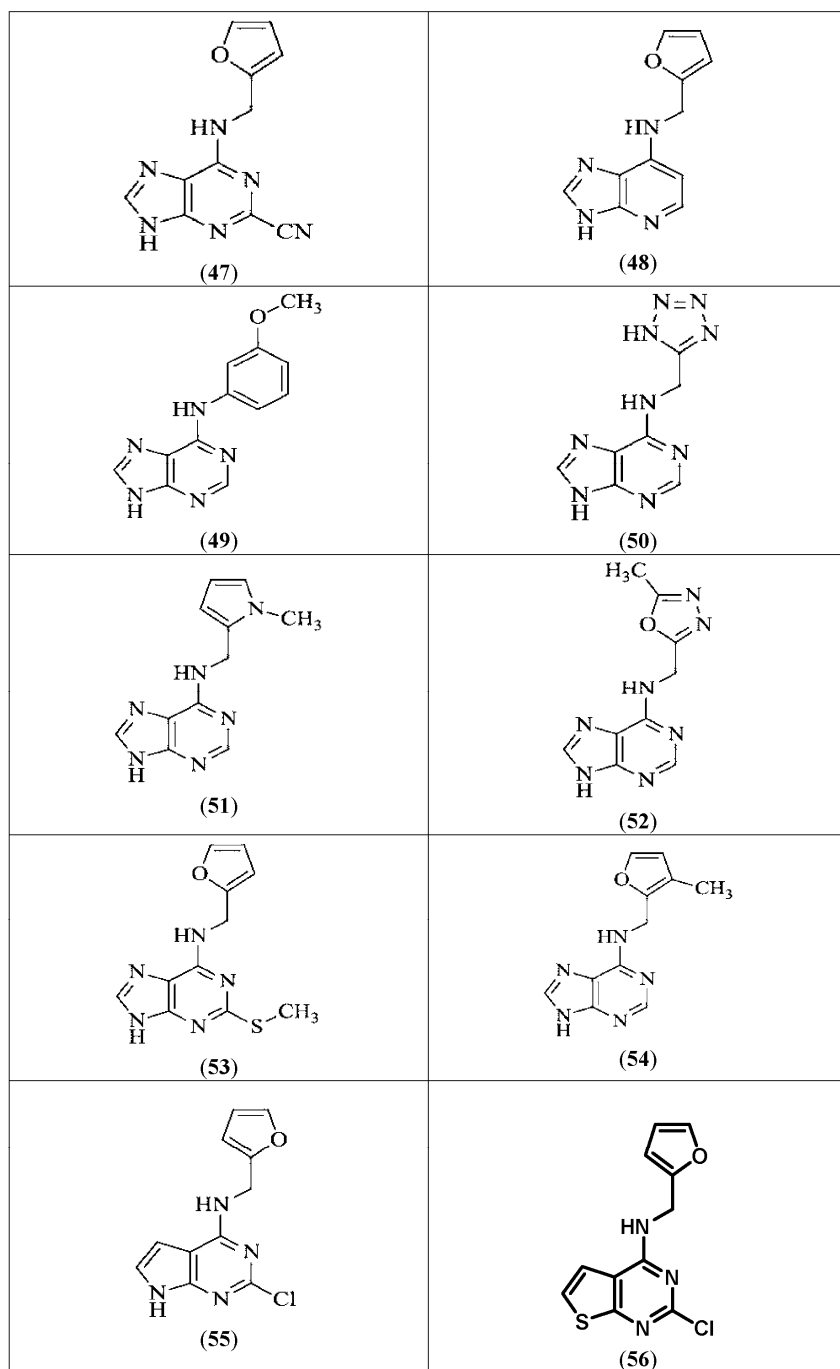
 <p>(1)</p>	 <p>(2)</p>
 <p>(3)</p>	 <p>(4)</p>
 <p>(5)</p>	 <p>(6)</p>
 <p>(7)</p>	 <p>(8)</p>

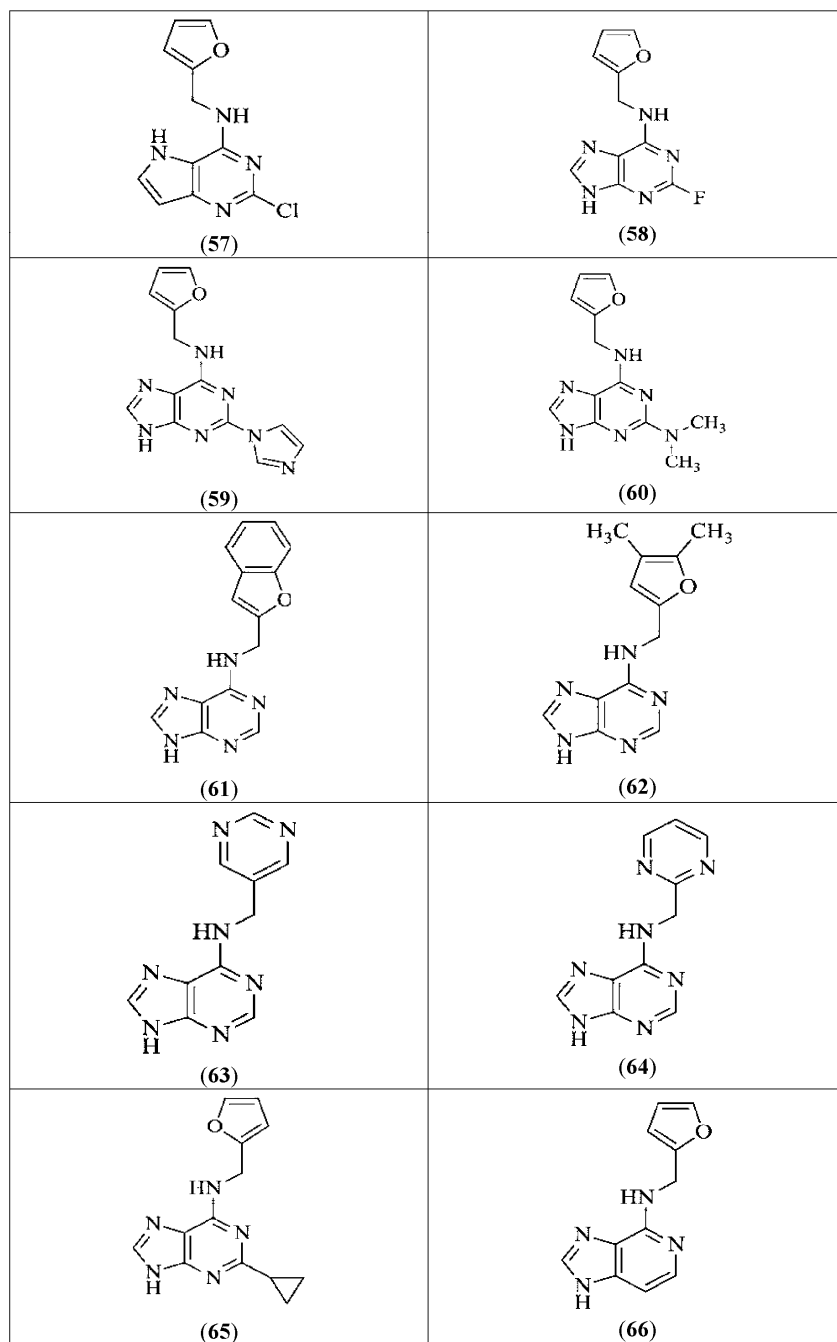
 <p>(9)</p>	 <p>(10)</p>
 <p>(11)</p>	 <p>(12)</p>
 <p>(13)</p>	 <p>(14)</p>
 <p>(15)</p>	 <p>(16)</p>
 <p>(17)</p>	 <p>(18)</p>

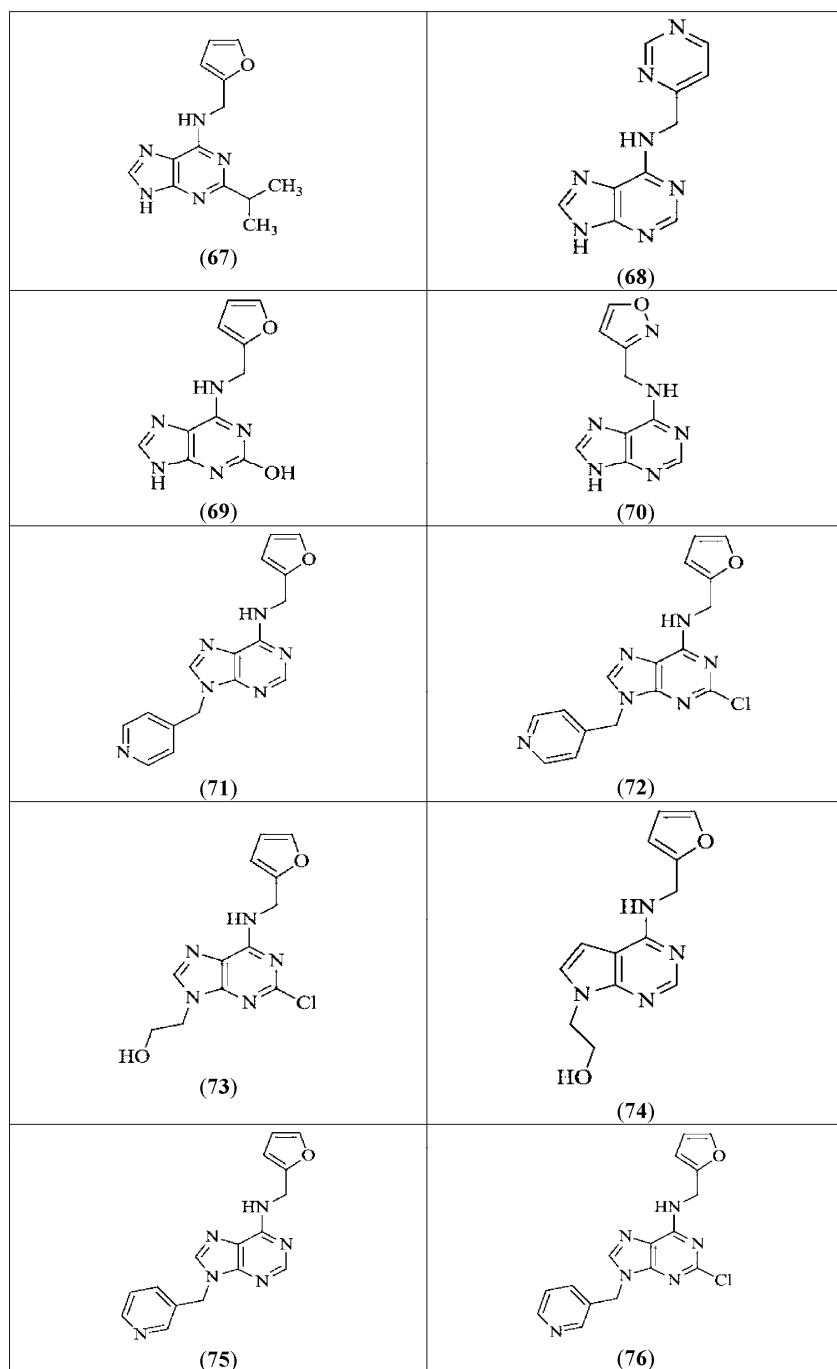


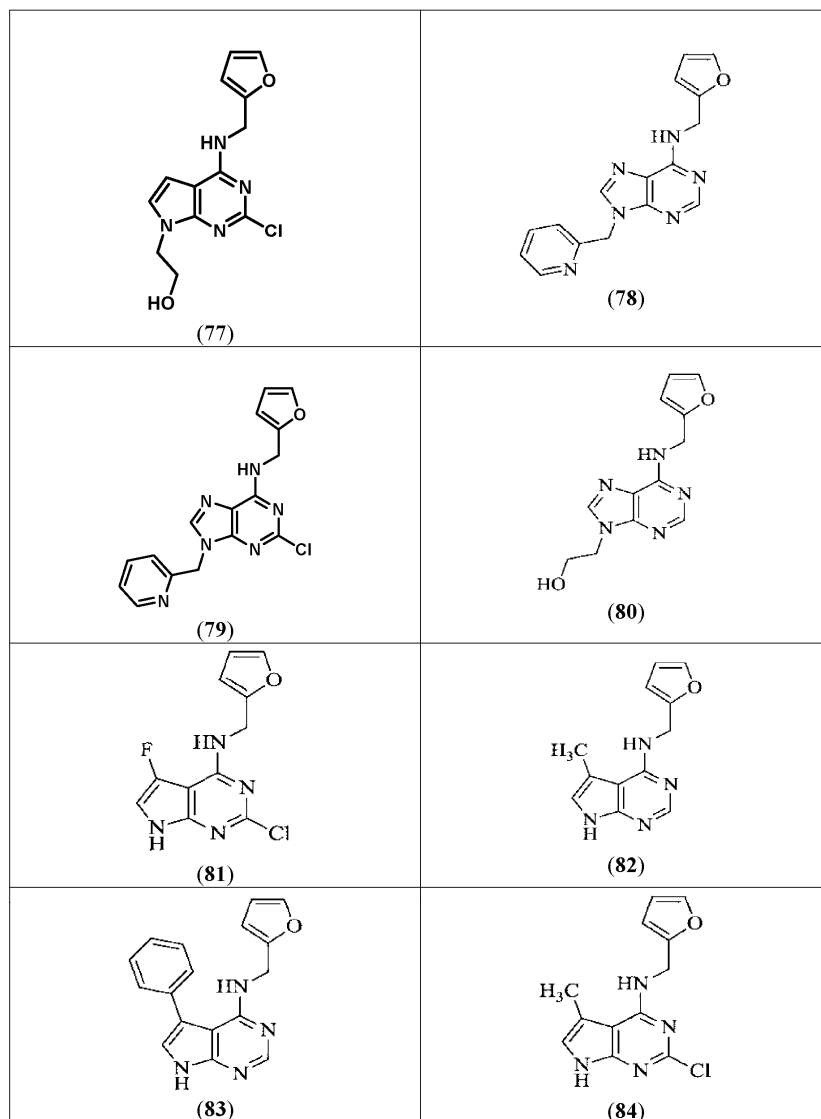


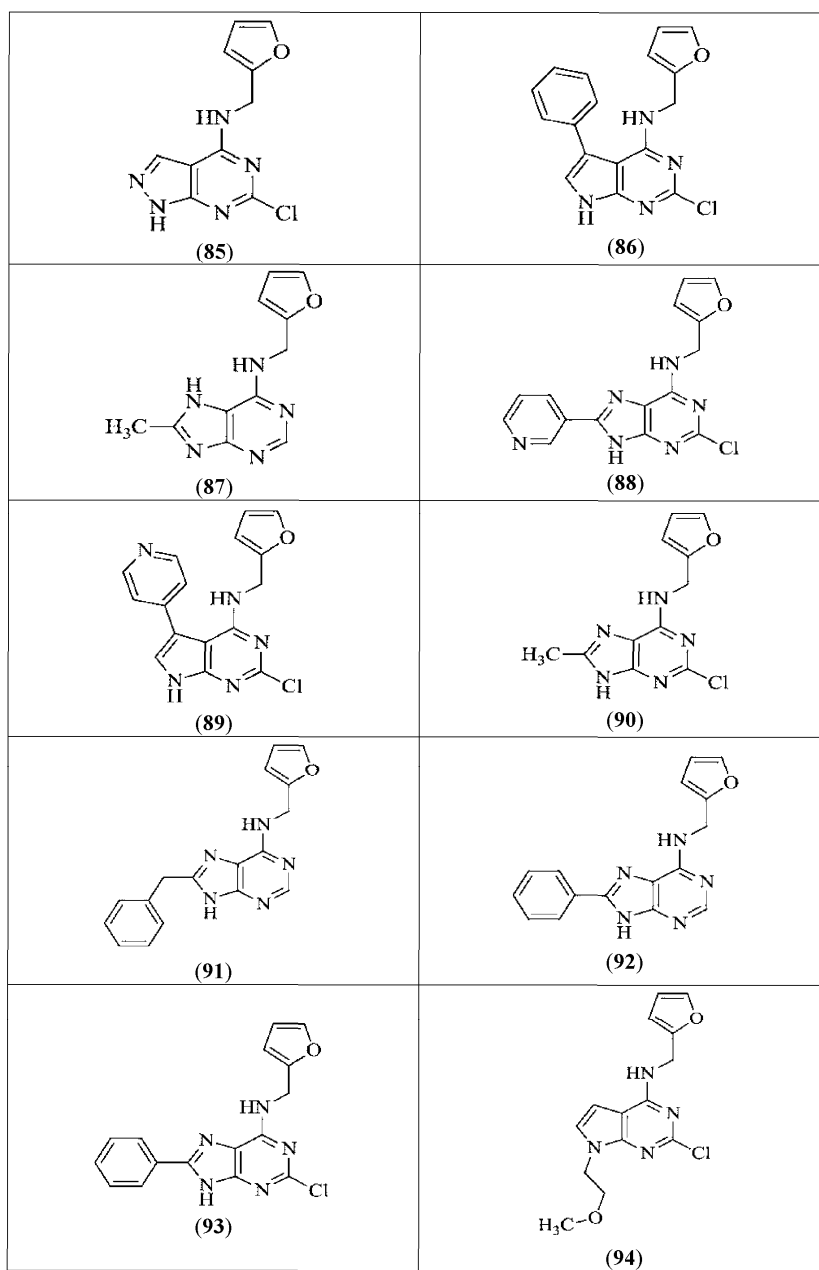


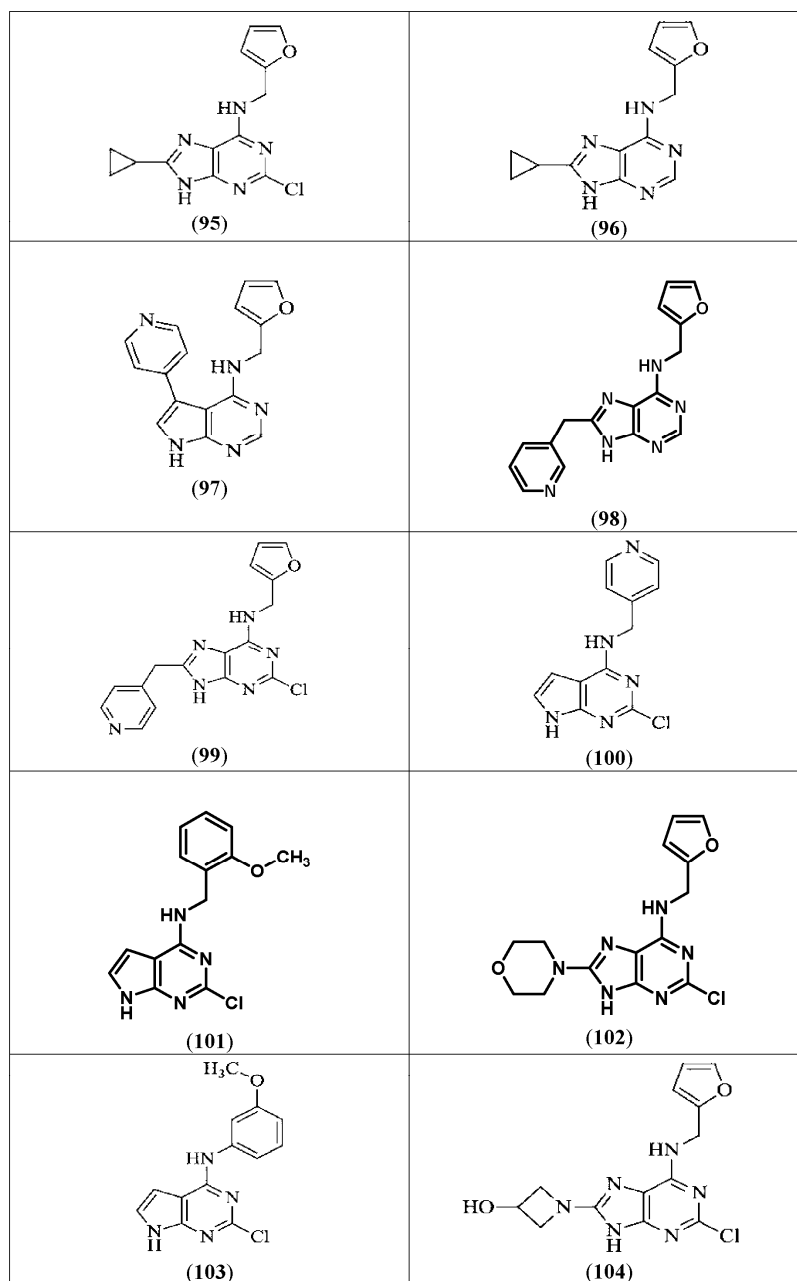


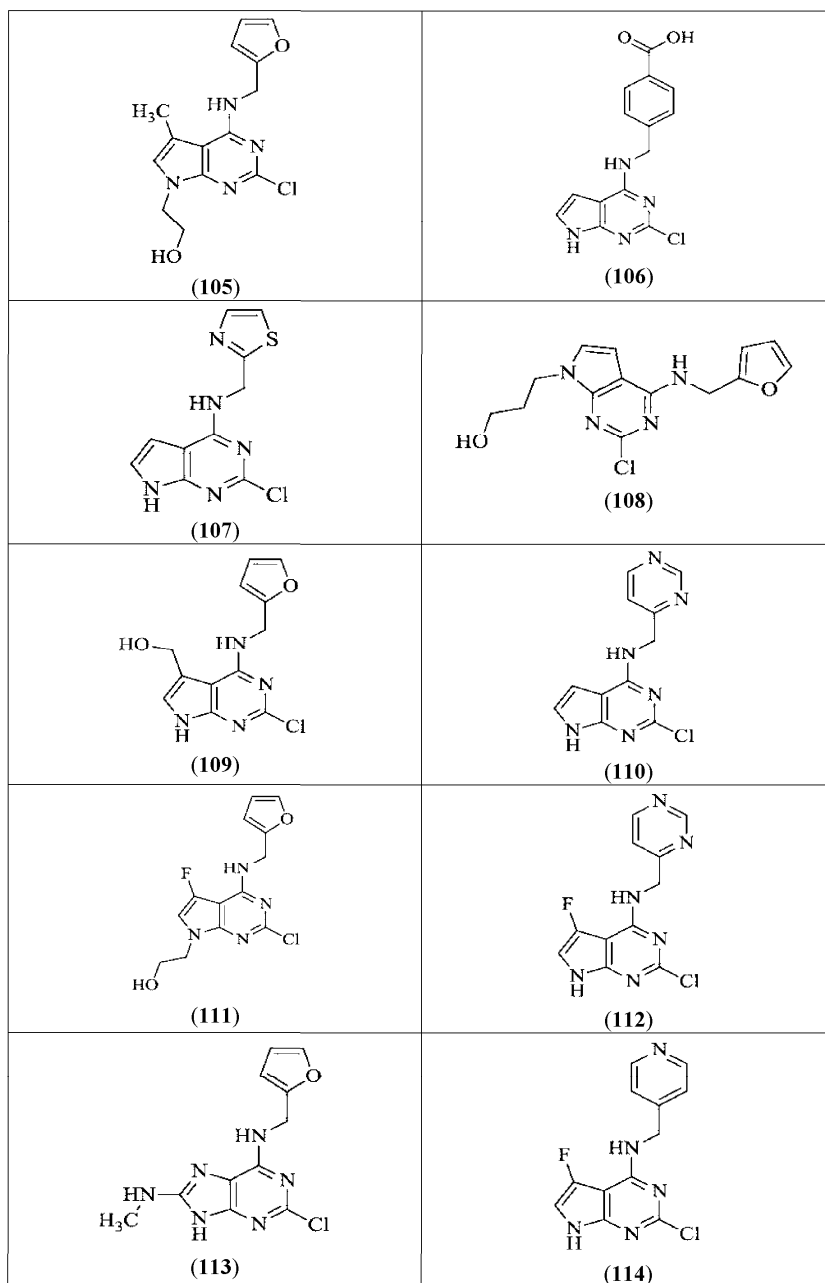


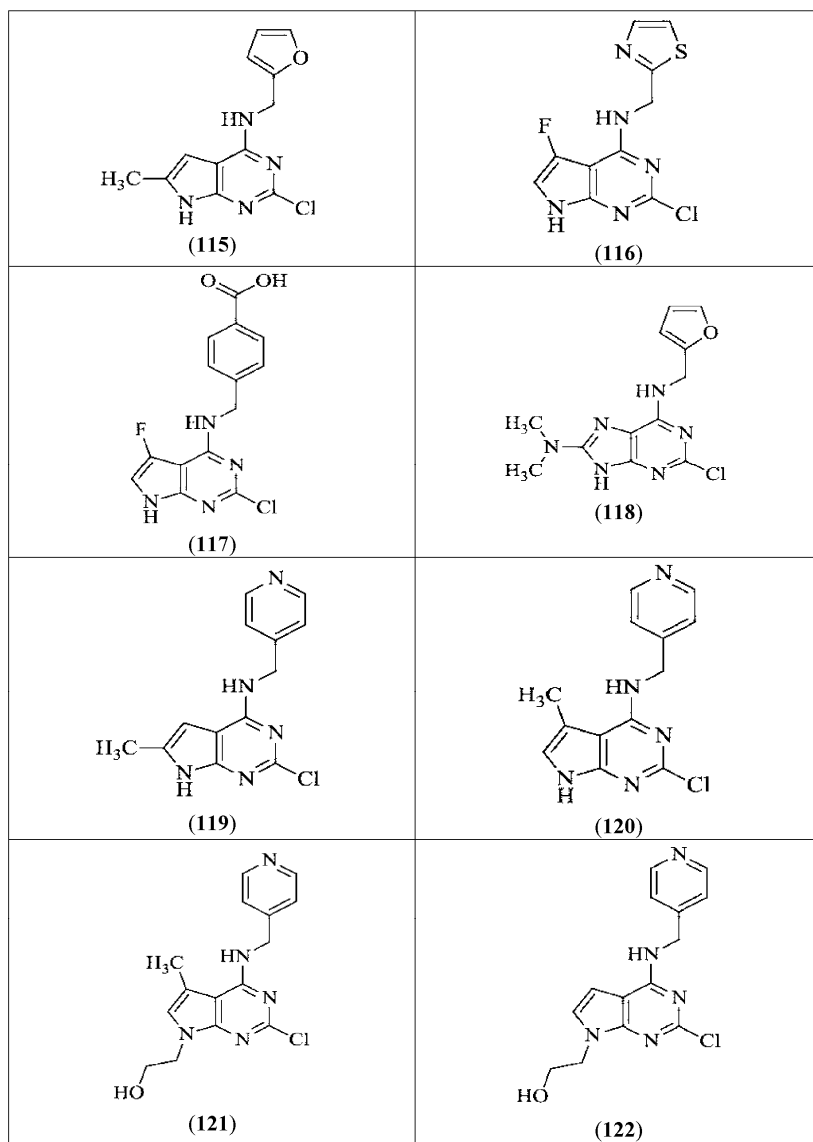


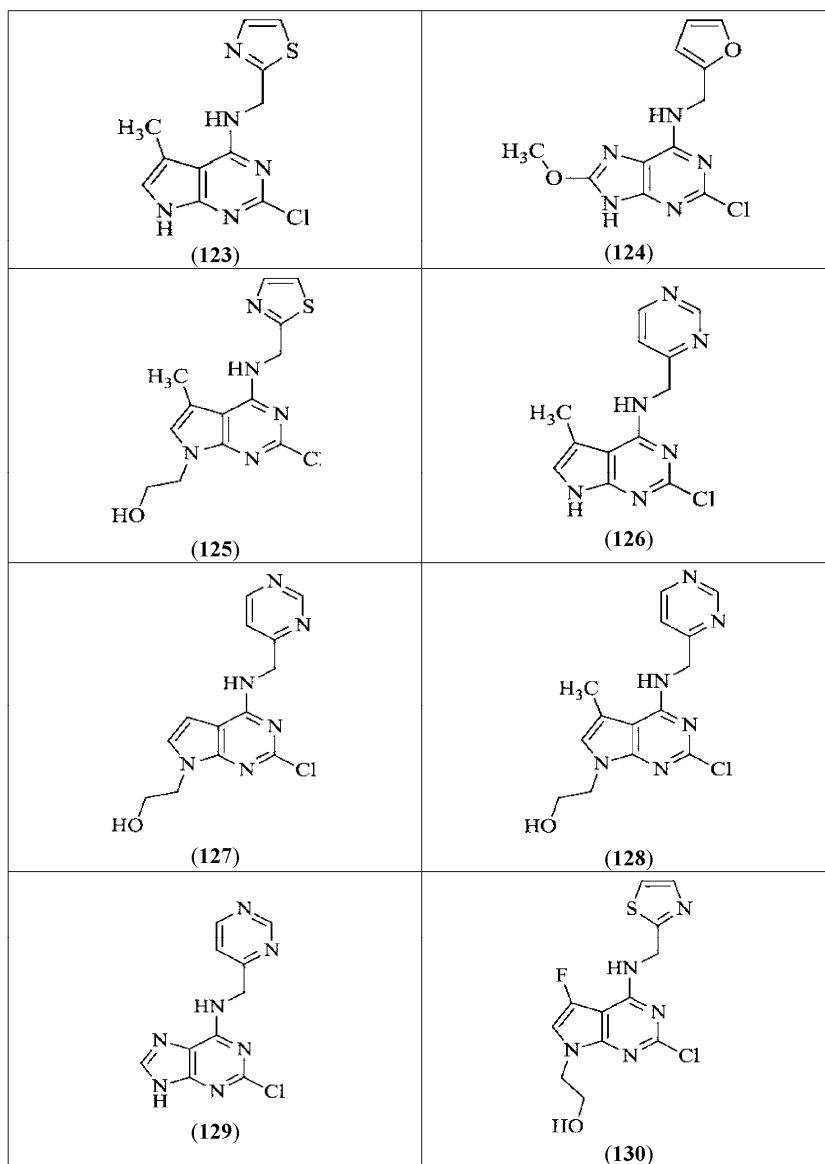


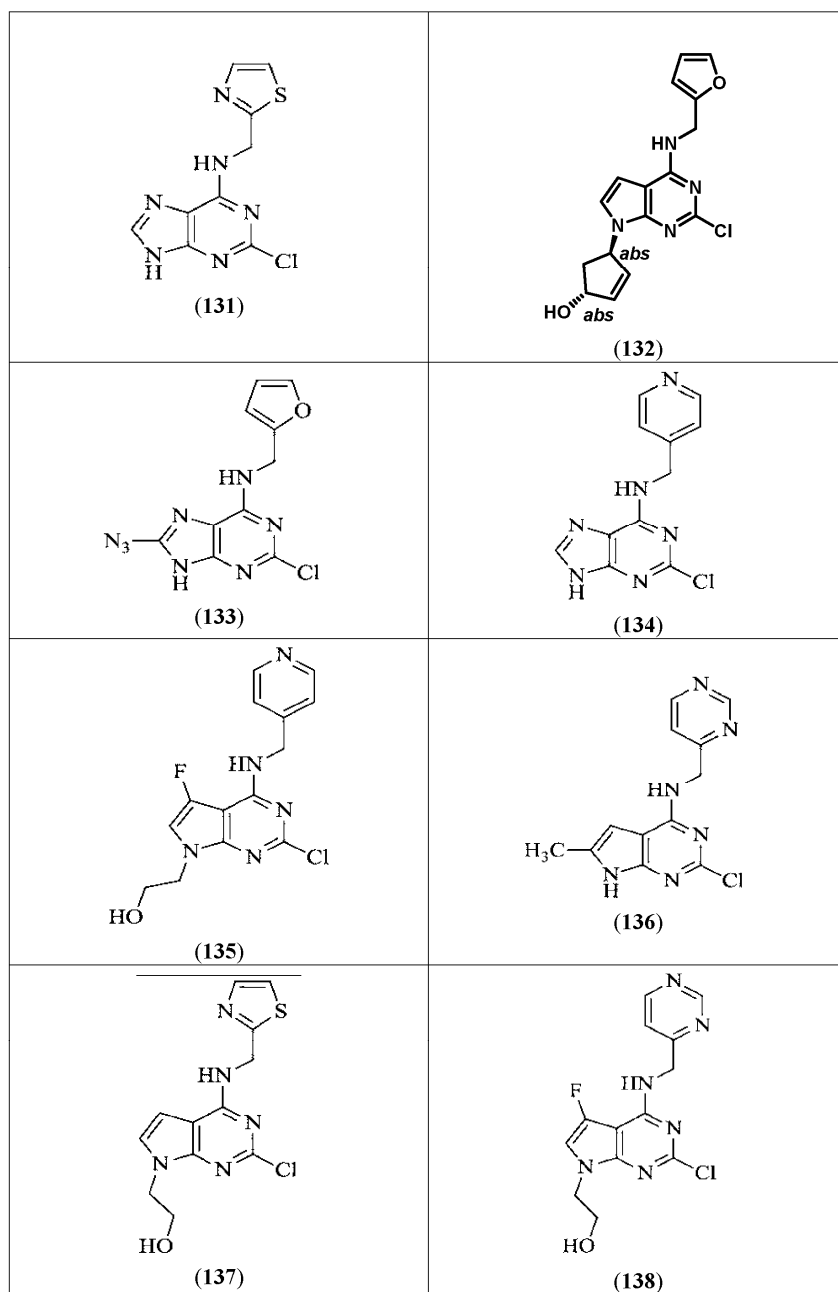


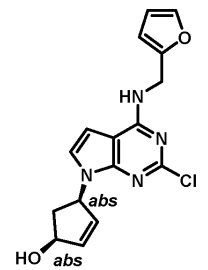
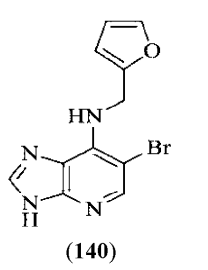
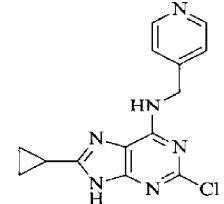
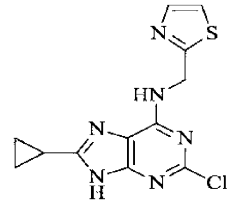
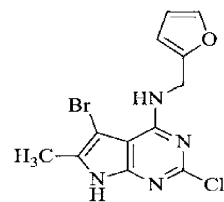
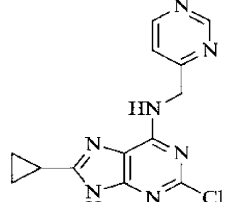
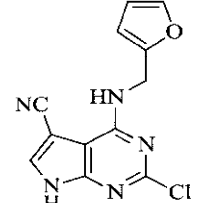
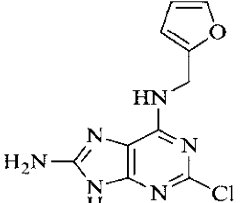
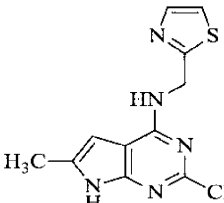
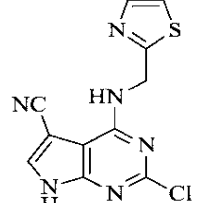


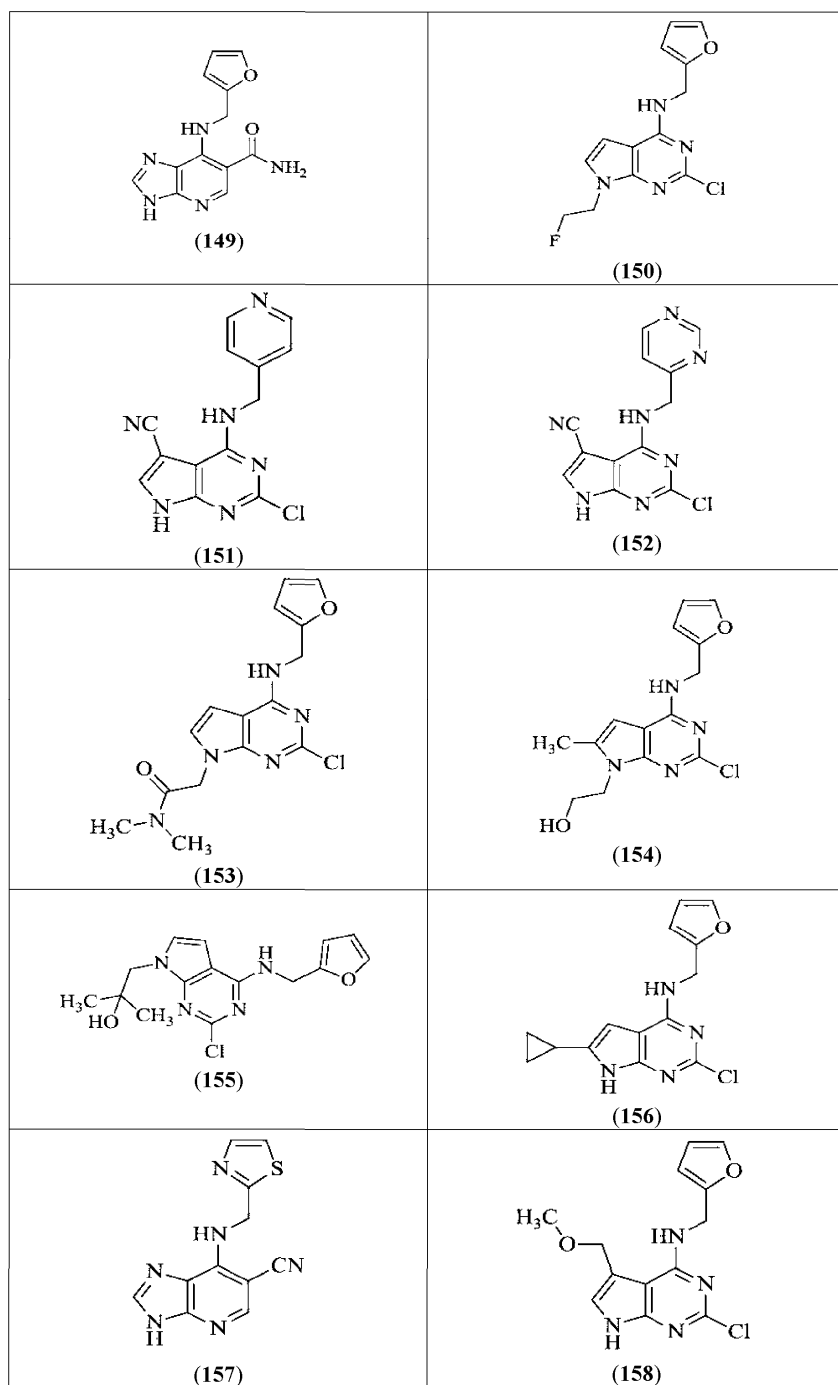


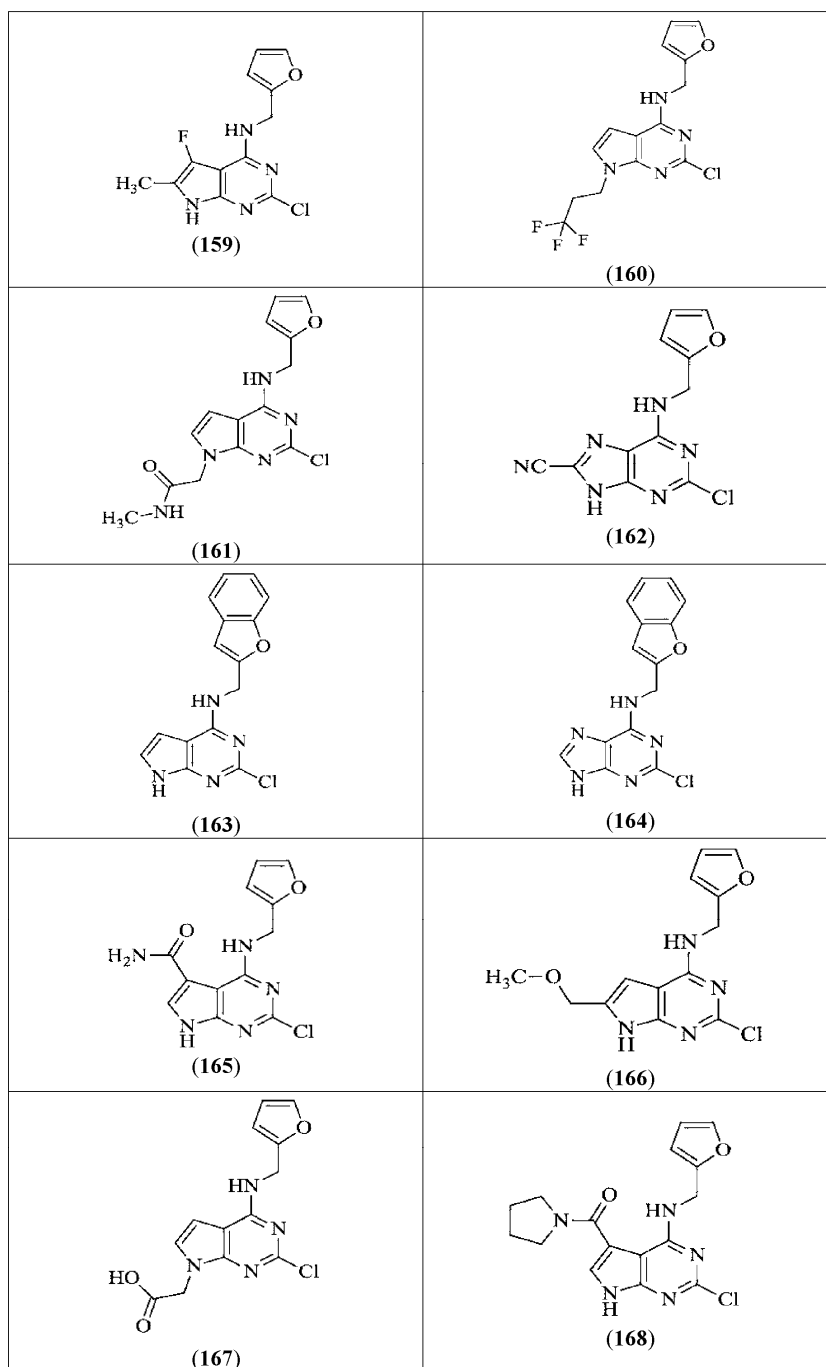


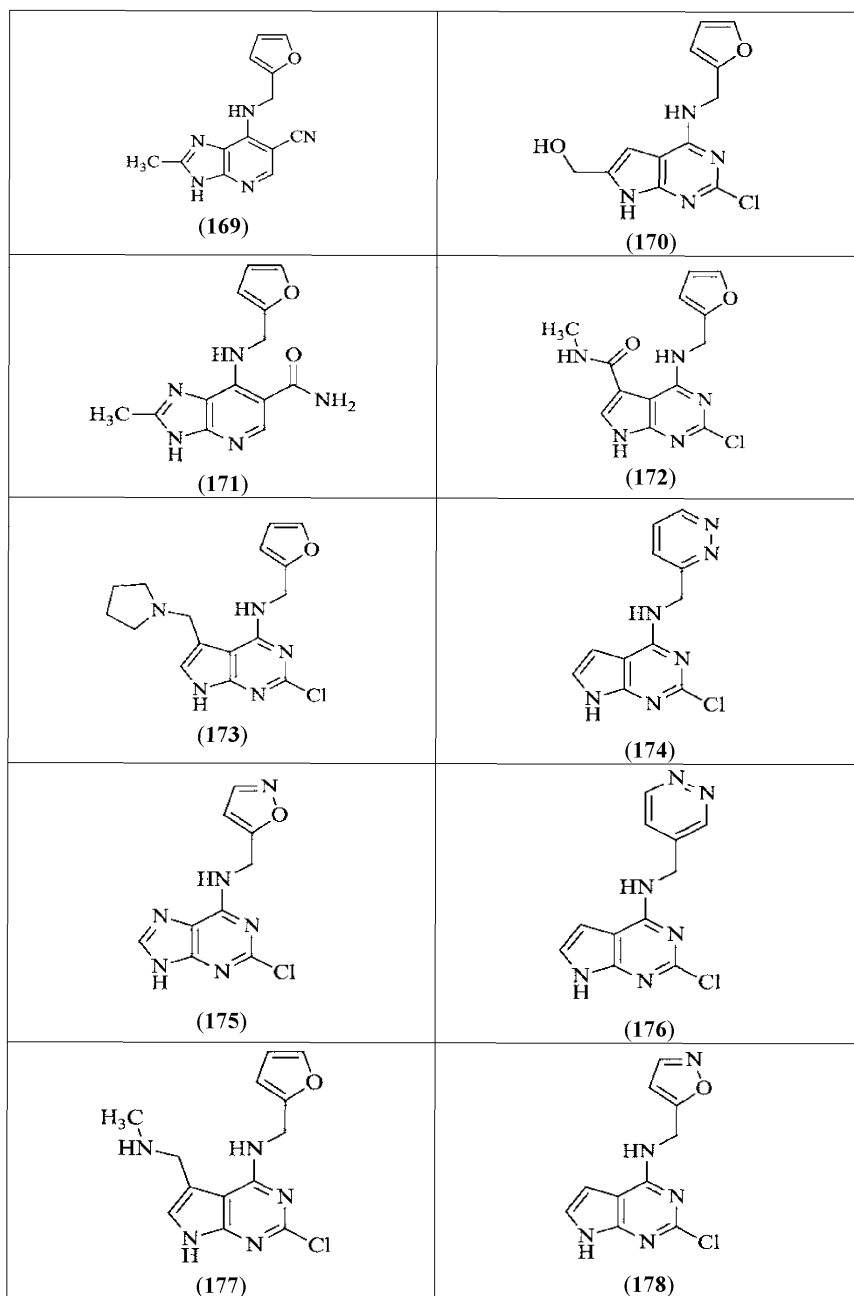


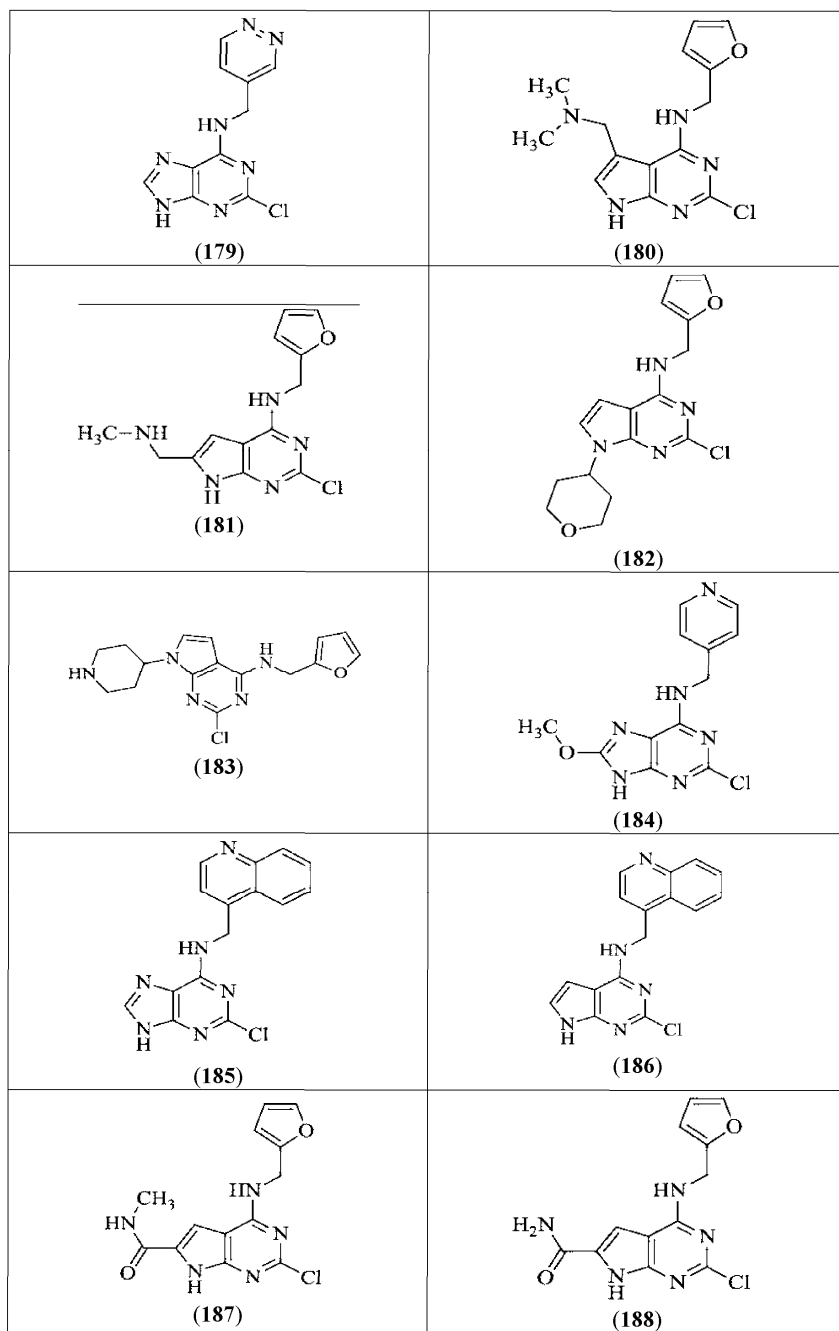


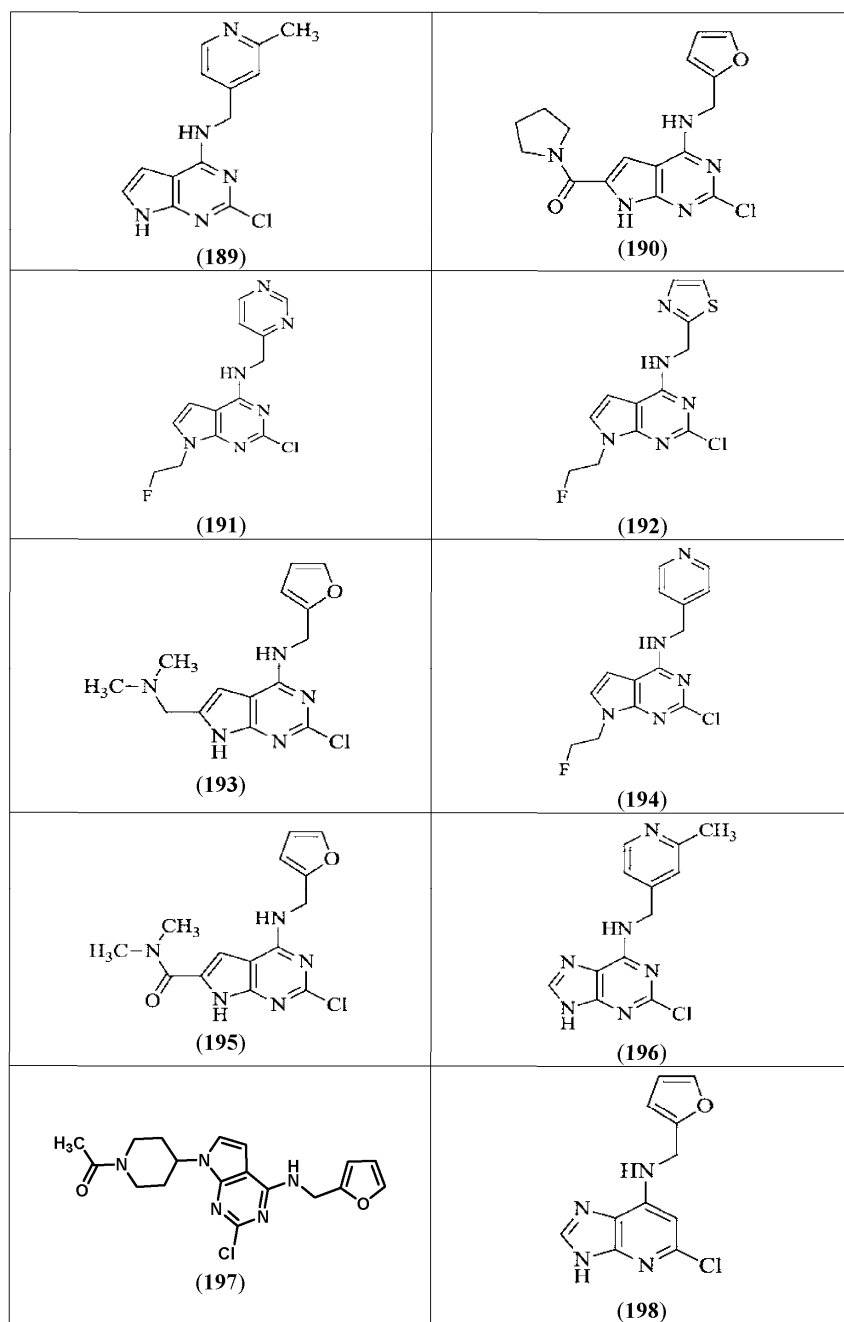
 <p>(139)</p>	 <p>(140)</p>
 <p>(141)</p>	 <p>(142)</p>
 <p>(143)</p>	 <p>(144)</p>
 <p>(145)</p>	 <p>(146)</p>
 <p>(147)</p>	 <p>(148)</p>

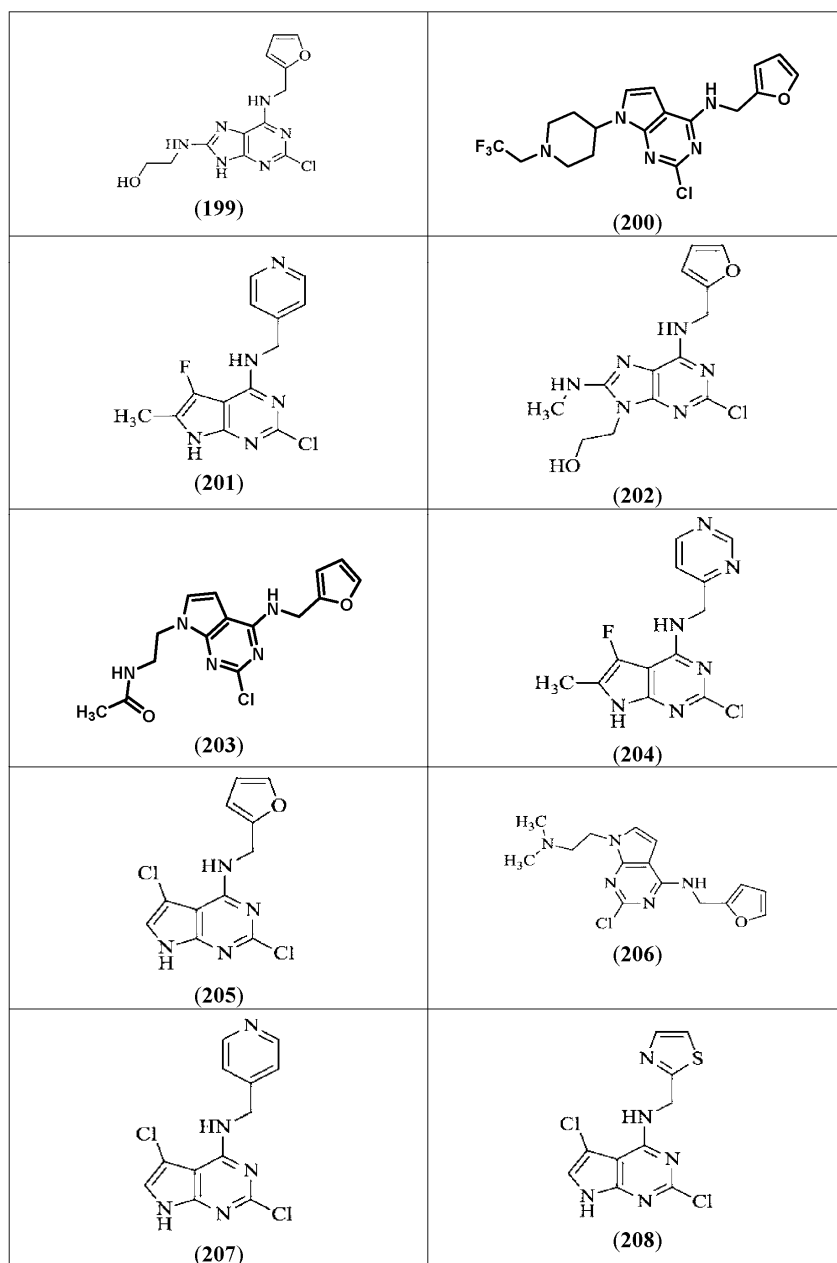


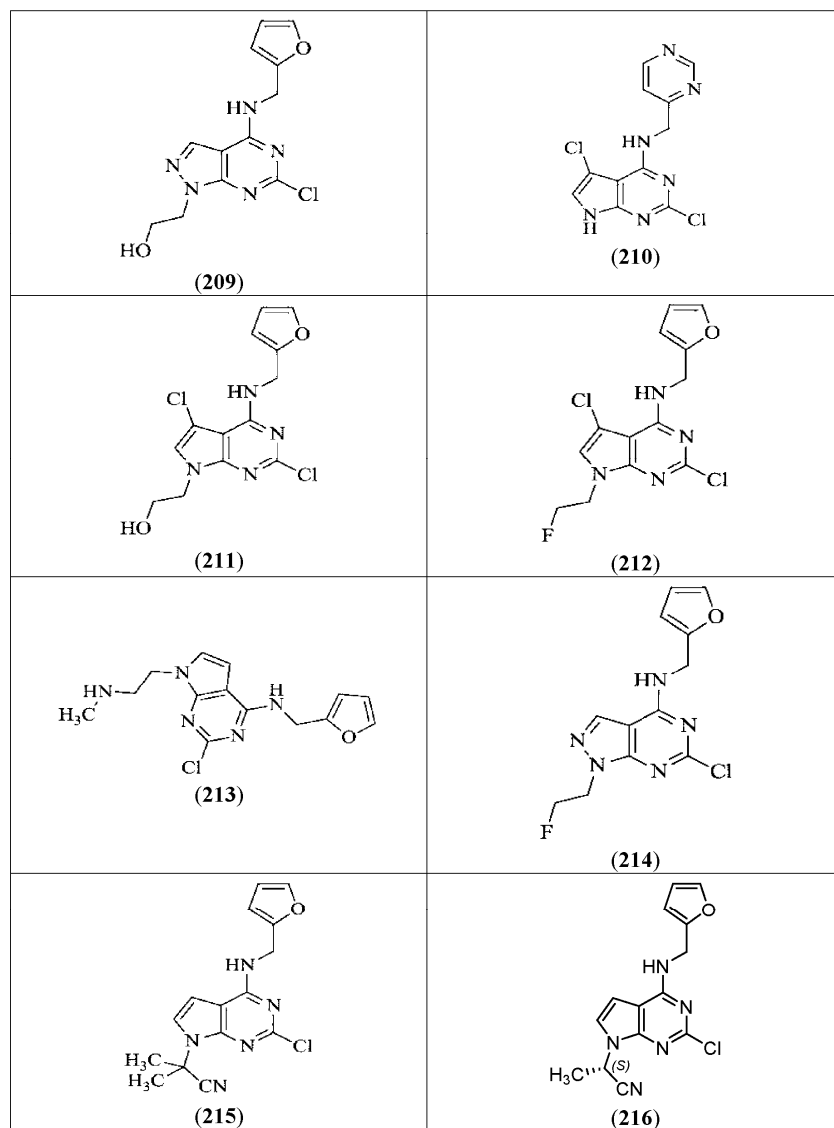


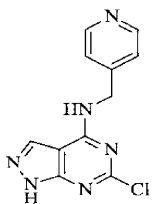
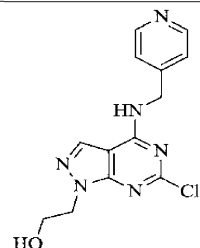
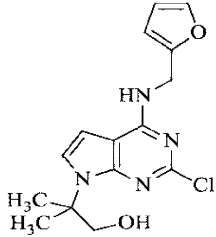
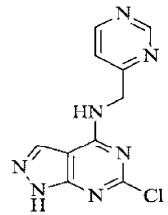
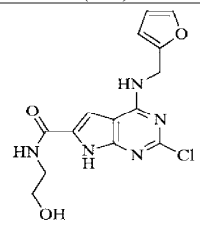
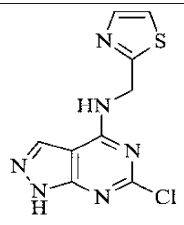
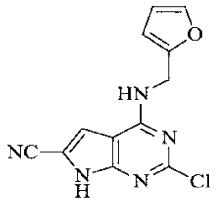
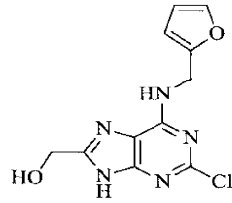
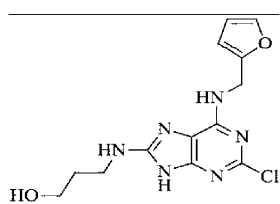
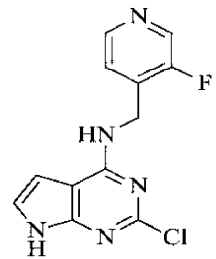


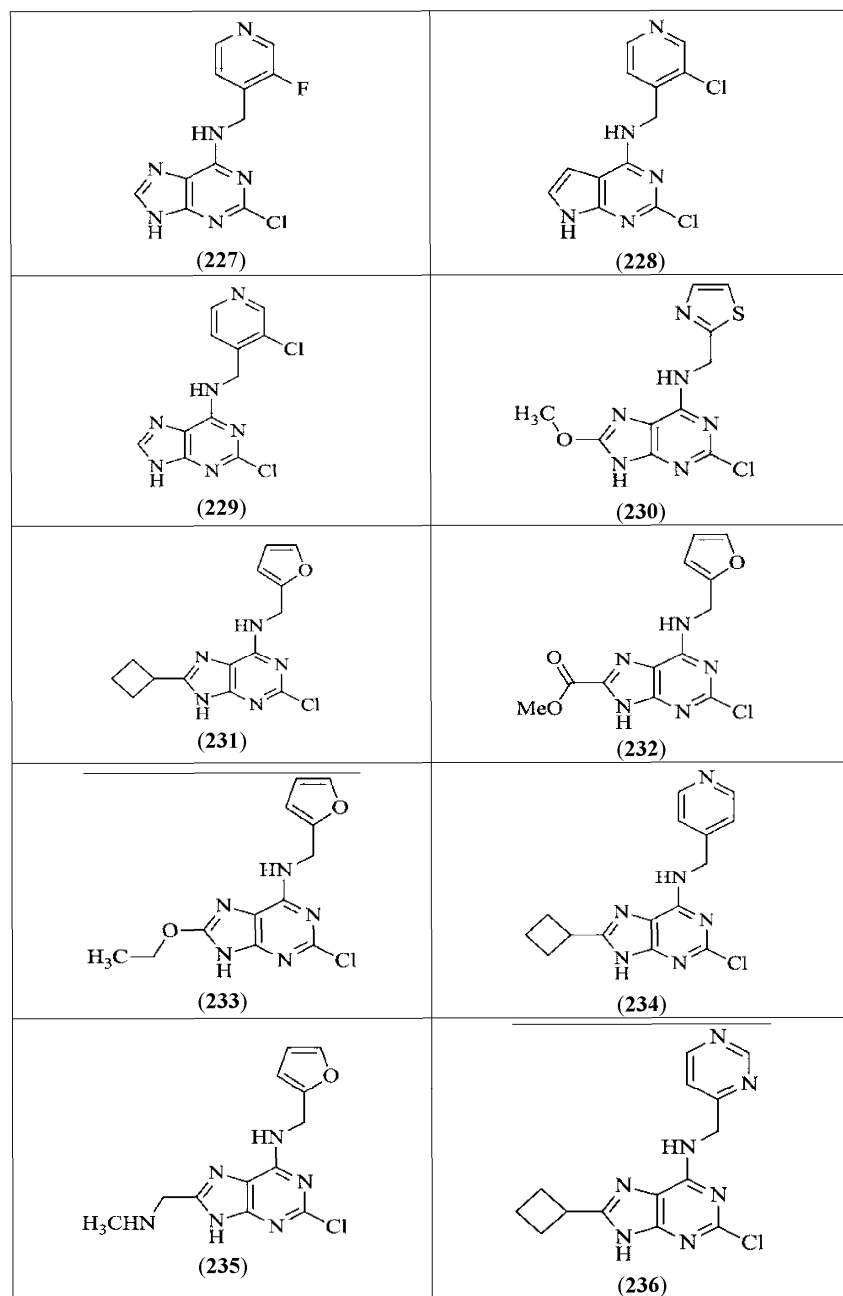


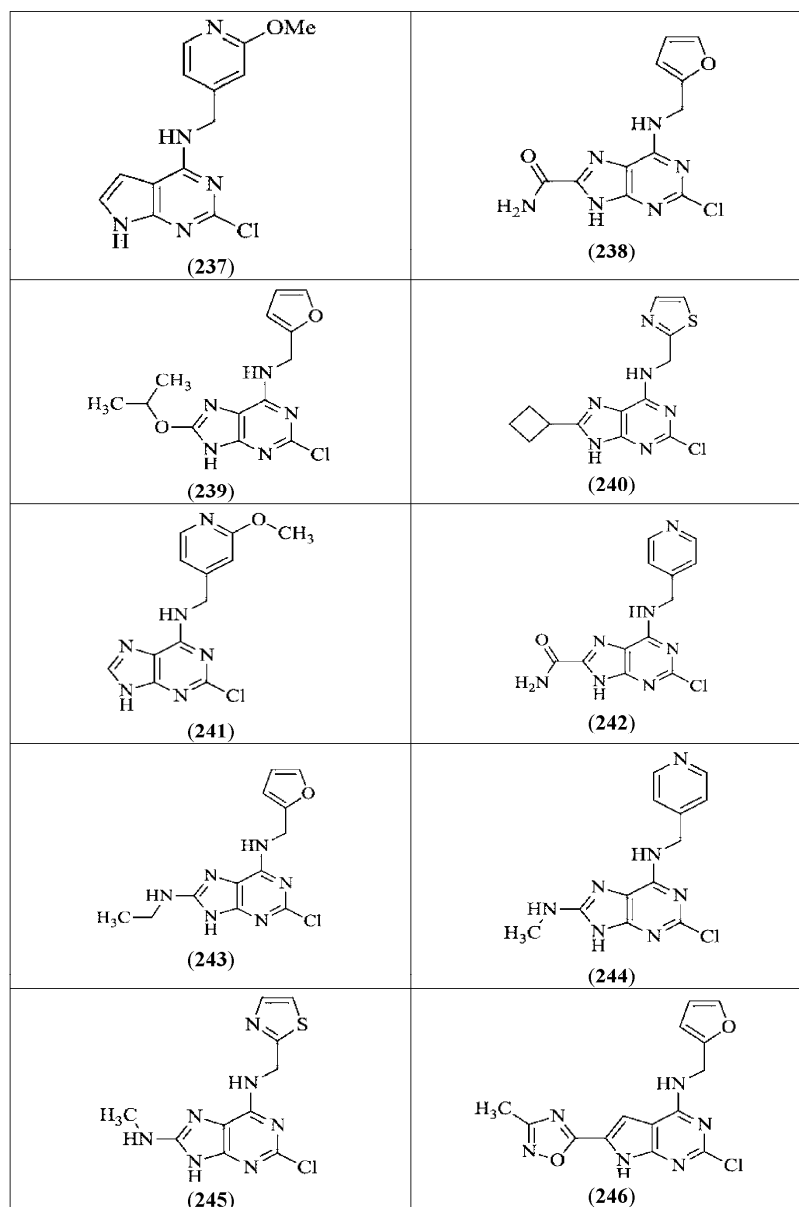




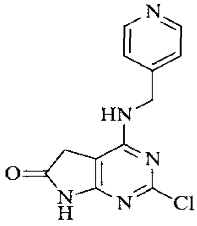
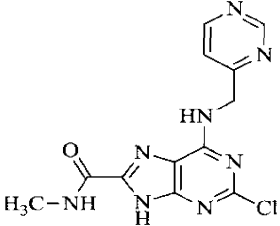
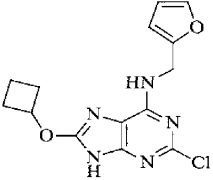
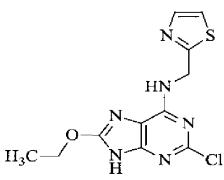
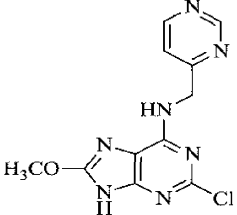
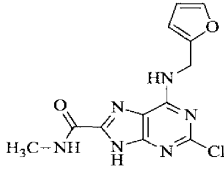
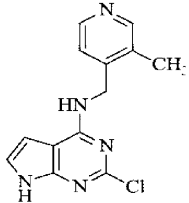
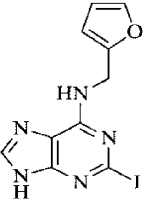
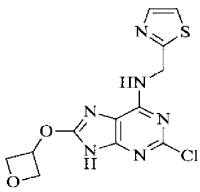
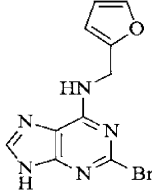


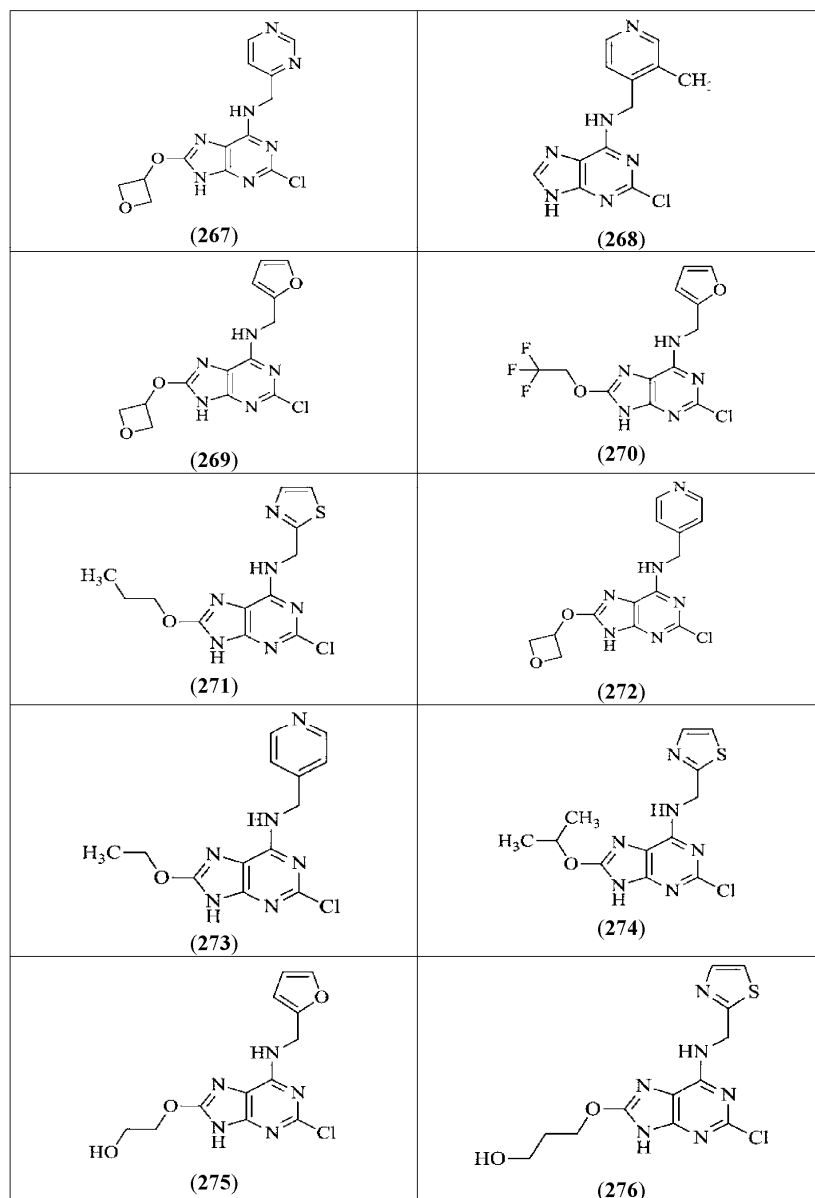
 <p>(217)</p>	 <p>(218)</p>
 <p>(219)</p>	 <p>(220)</p>
 <p>(221)</p>	 <p>(222)</p>
 <p>(223)</p>	 <p>(224)</p>
 <p>(225)</p>	 <p>(226)</p>

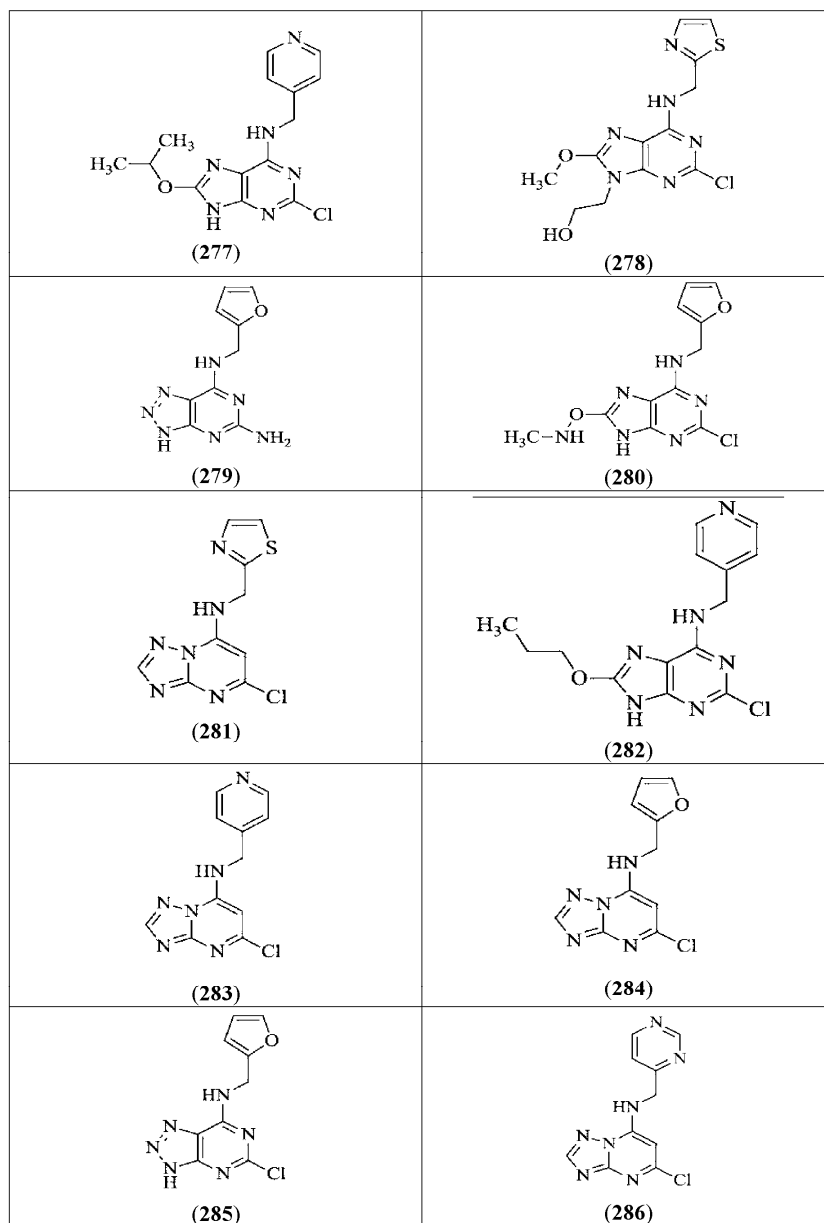


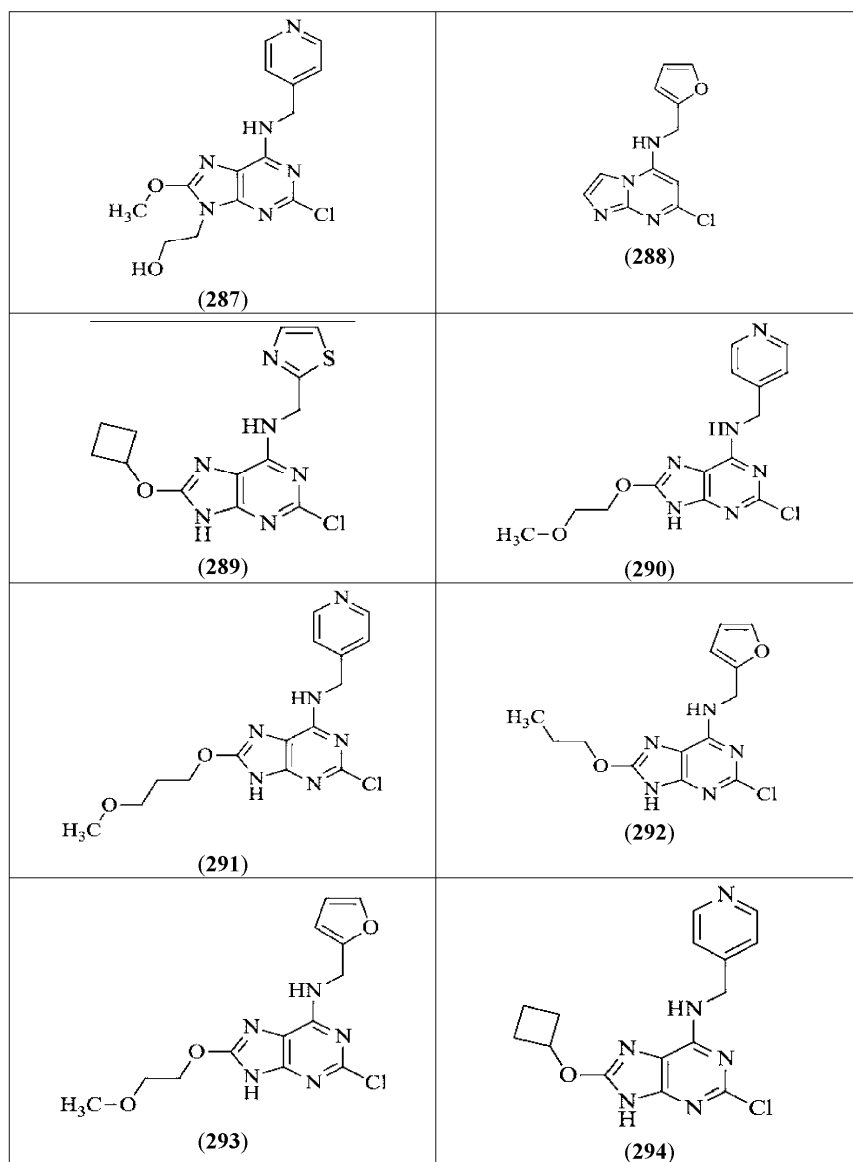


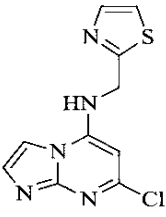
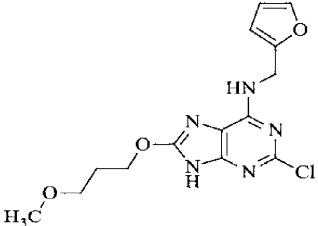
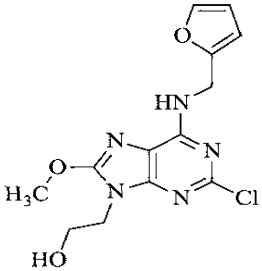
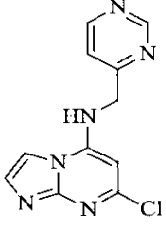
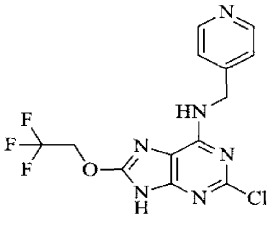
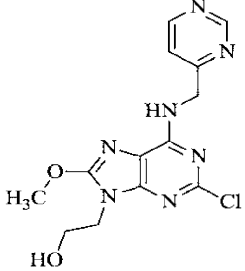
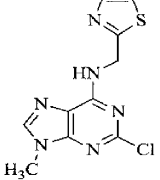
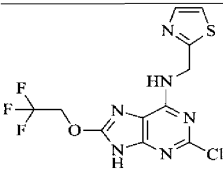
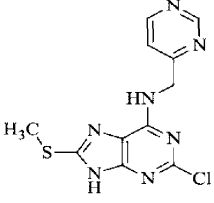
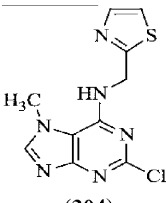
<p>(247)</p>	<p>(248)</p>
<p>(249)</p>	<p>(250)</p>
<p>(251)</p>	<p>(252)</p>
<p>(253)</p>	<p>(254)</p>
<p>(255)</p>	<p>(256)</p>

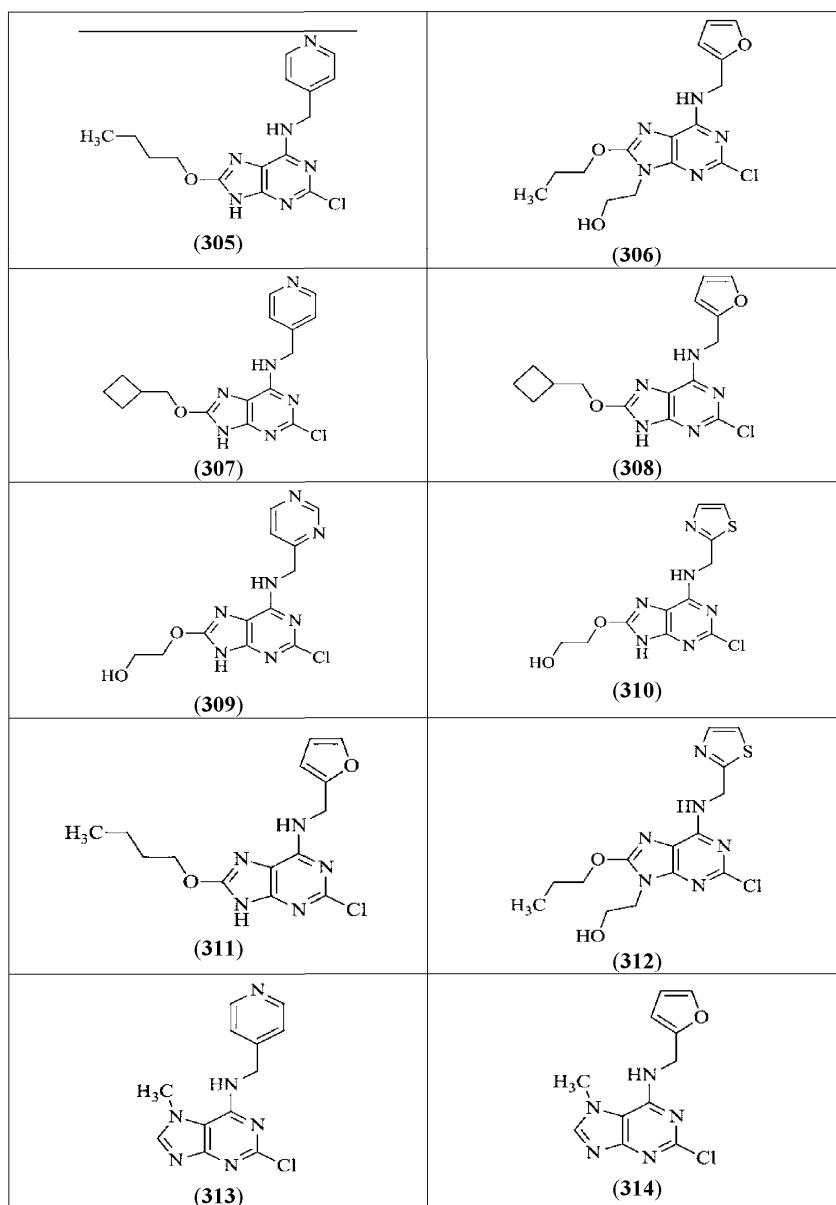
 <p>(257)</p>	 <p>(258)</p>
 <p>(259)</p>	 <p>(260)</p>
 <p>(261)</p>	 <p>(262)</p>
 <p>(263)</p>	 <p>(264)</p>
 <p>(265)</p>	 <p>(266)</p>

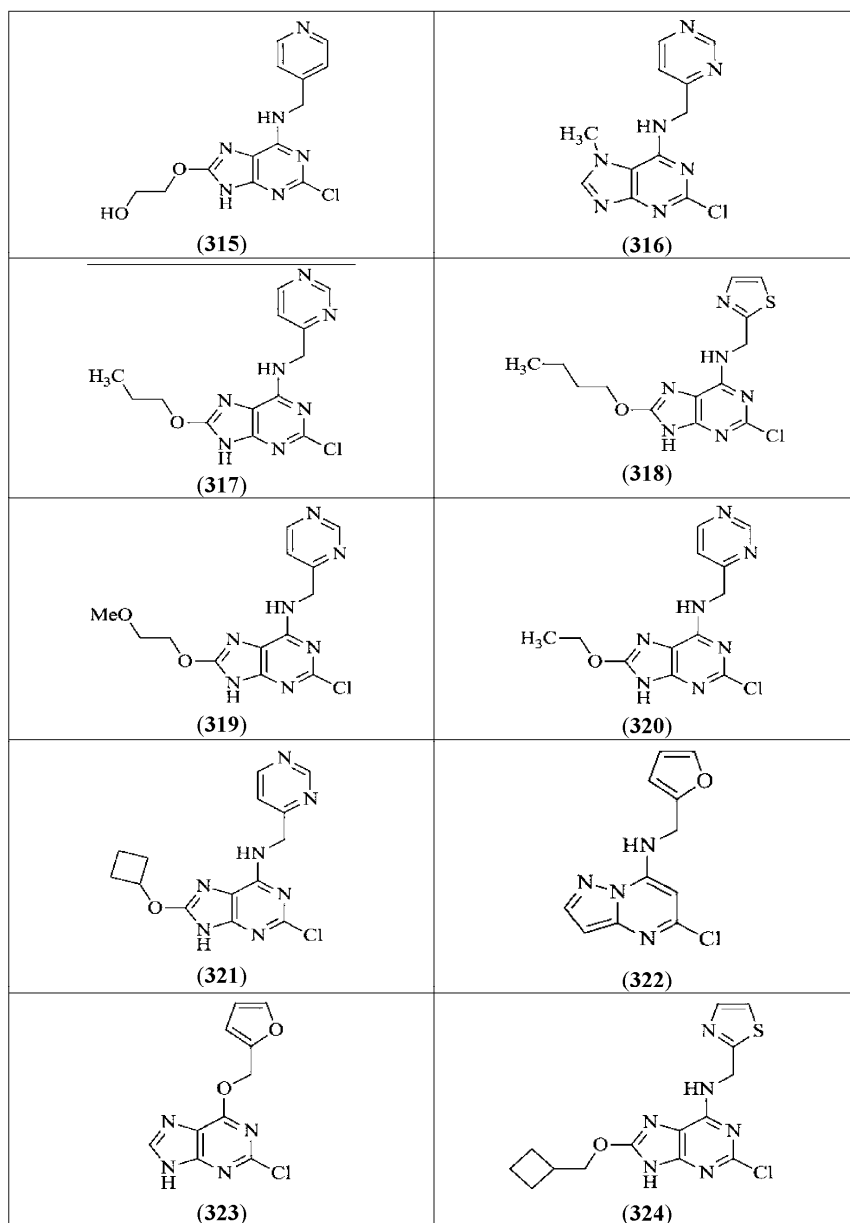


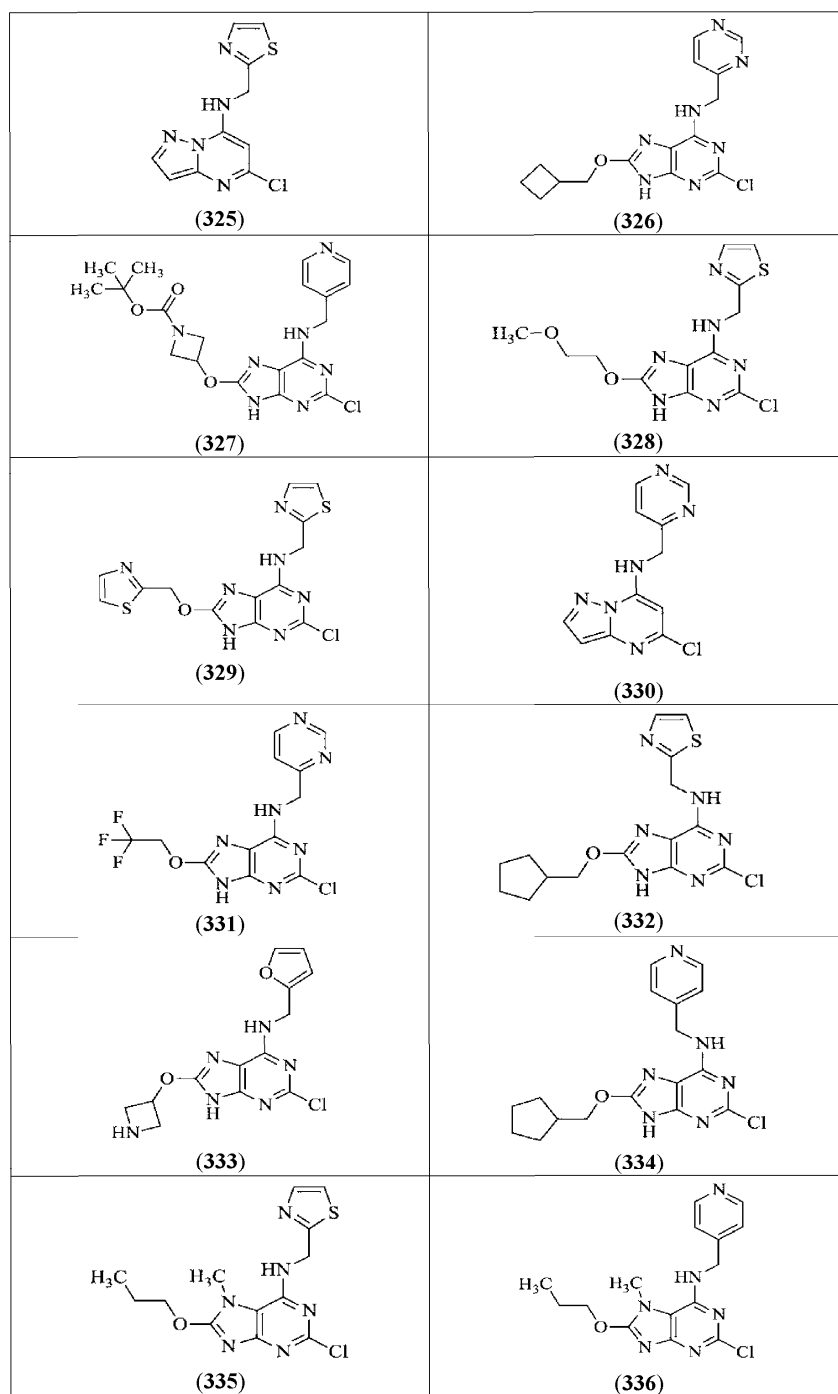


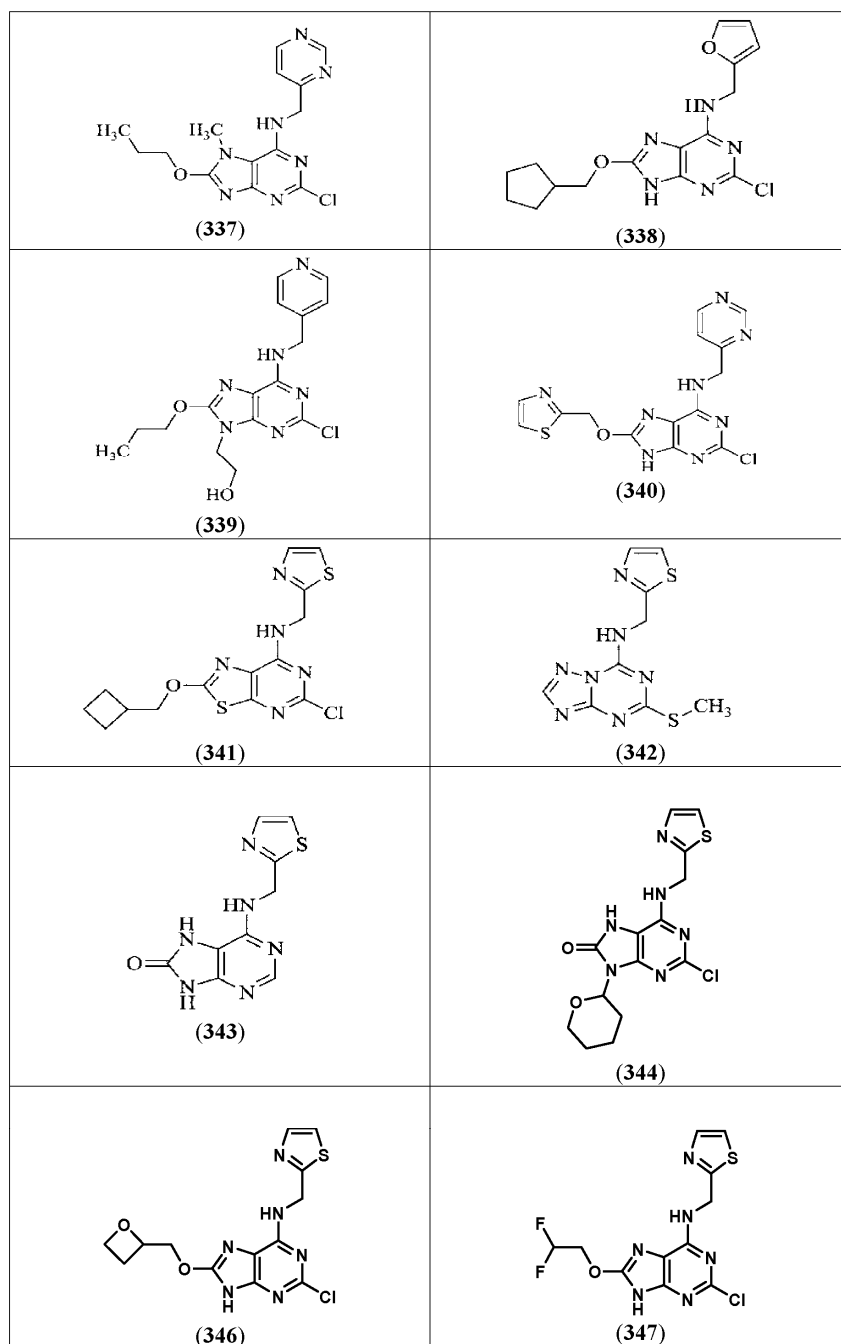


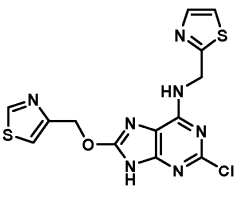
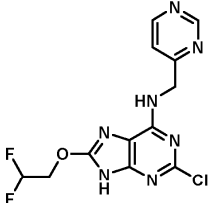
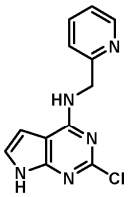
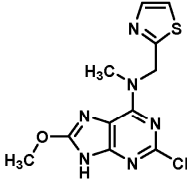
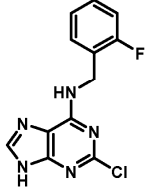
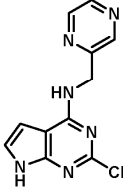
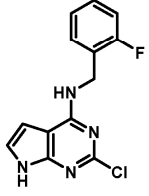
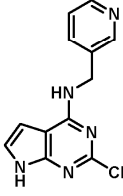
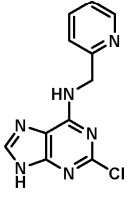
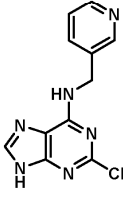
 <p>(295)</p>	 <p>(296)</p>
 <p>(297)</p>	 <p>(298)</p>
 <p>(299)</p>	 <p>(300)</p>
 <p>(301)</p>	 <p>(302)</p>
 <p>(303)</p>	 <p>(304)</p>

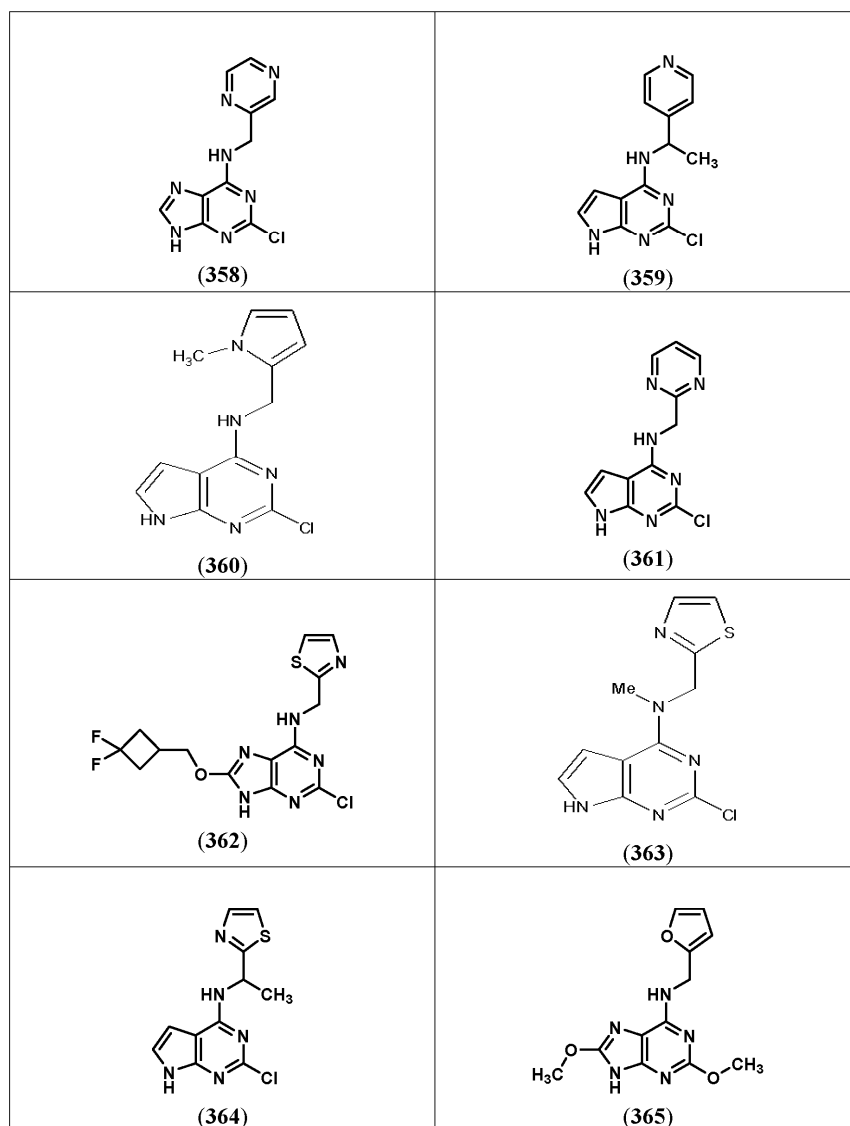


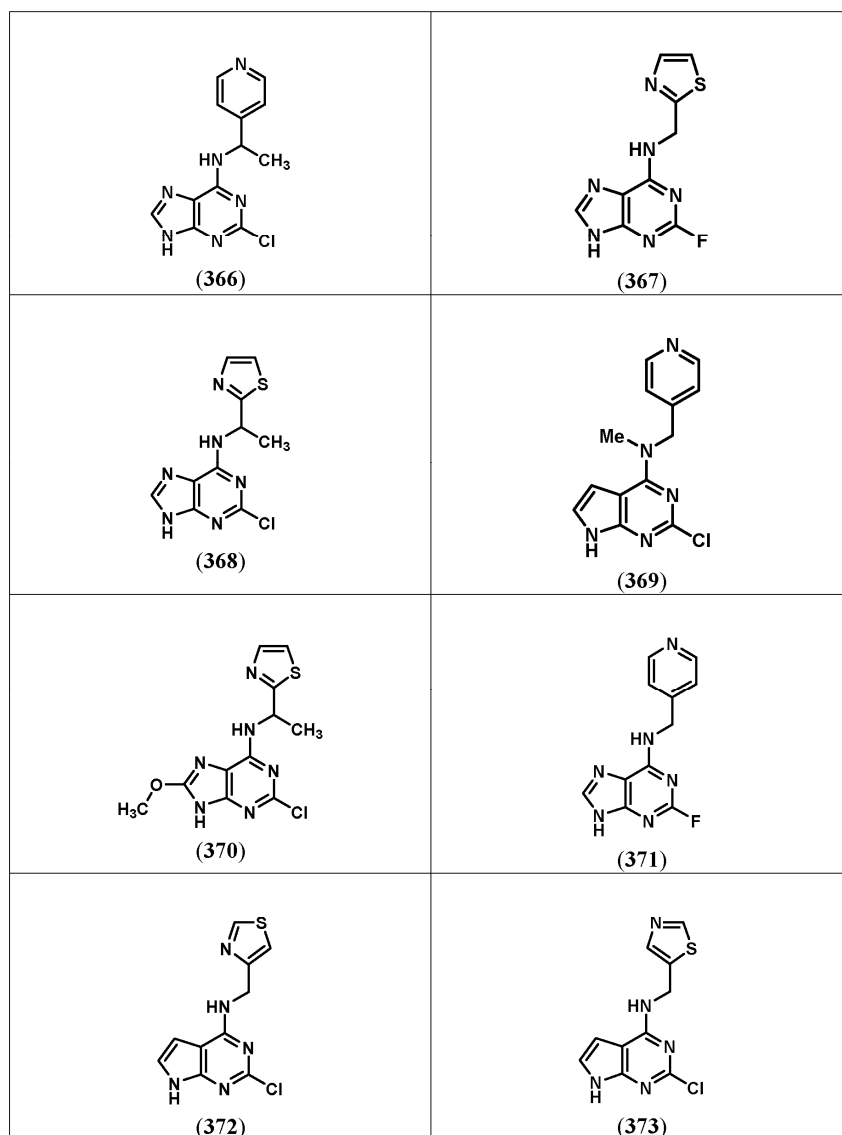




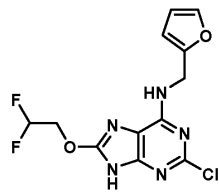
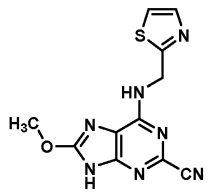
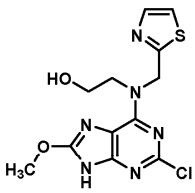
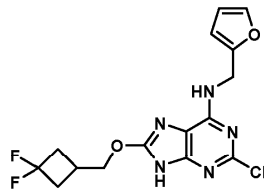
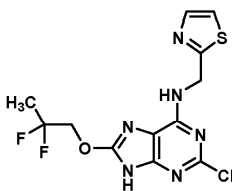
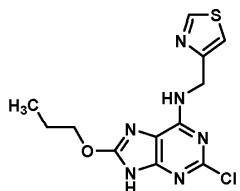
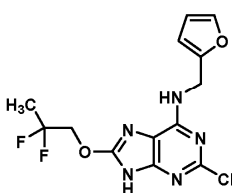
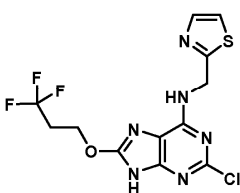
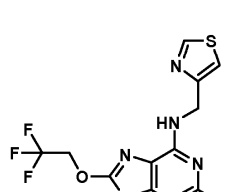
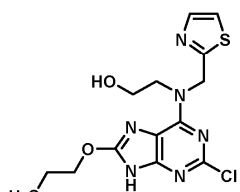


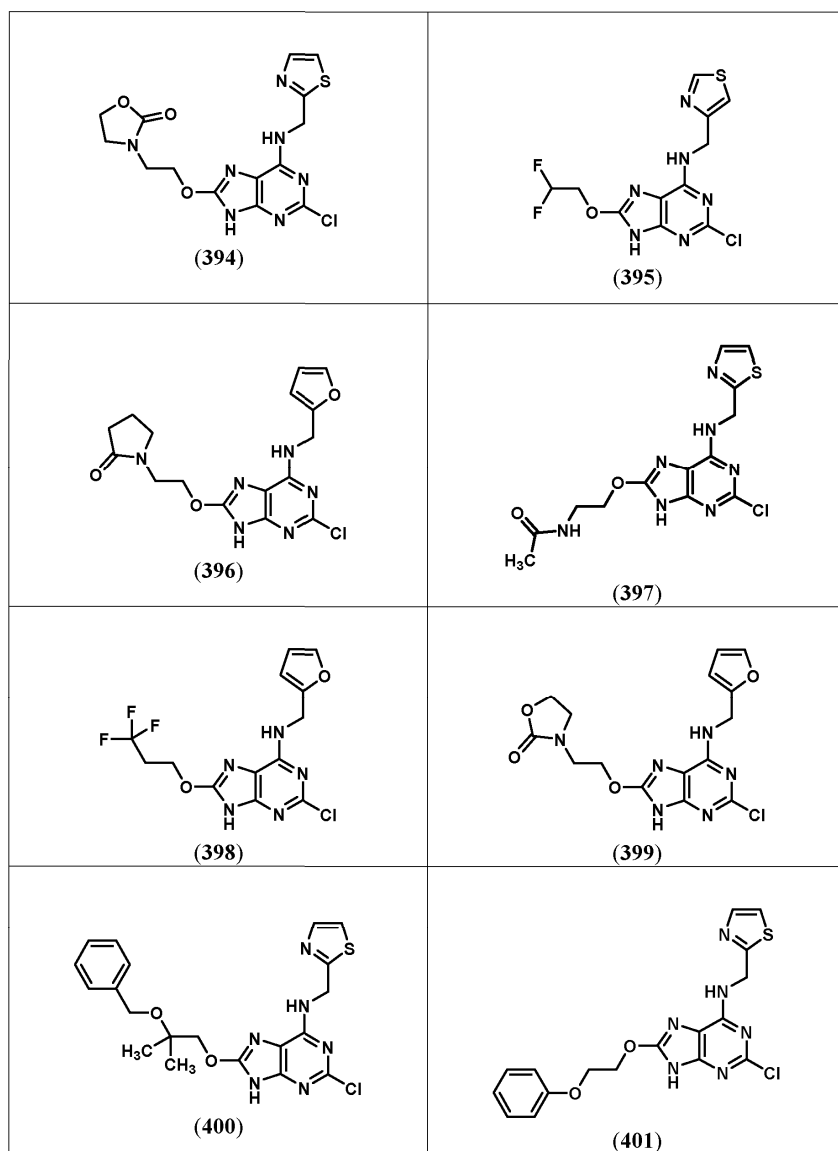
 <p>(348)</p>	 <p>(349)</p>
 <p>(350)</p>	 <p>(351)</p>
 <p>(352)</p>	 <p>(353)</p>
 <p>(354)</p>	 <p>(355)</p>
 <p>(356)</p>	 <p>(357)</p>

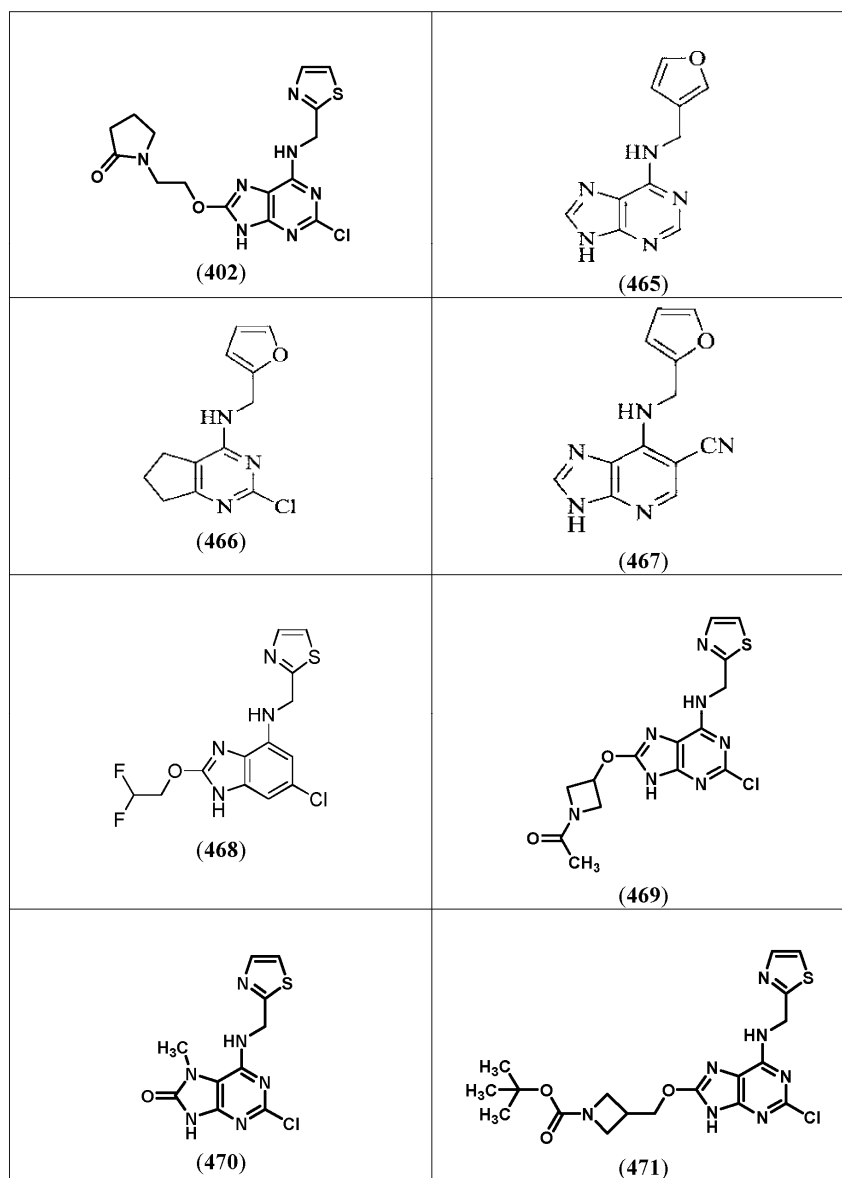


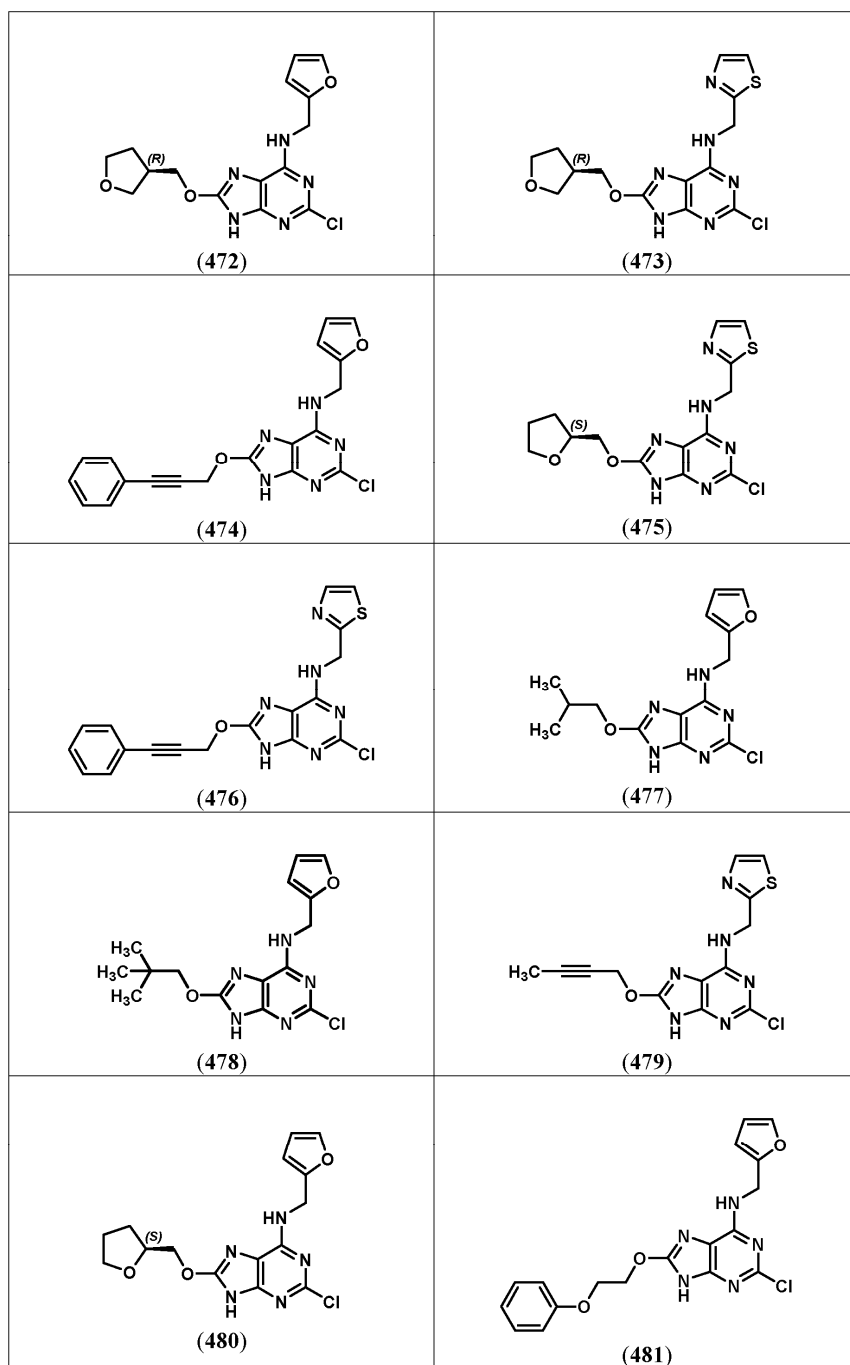


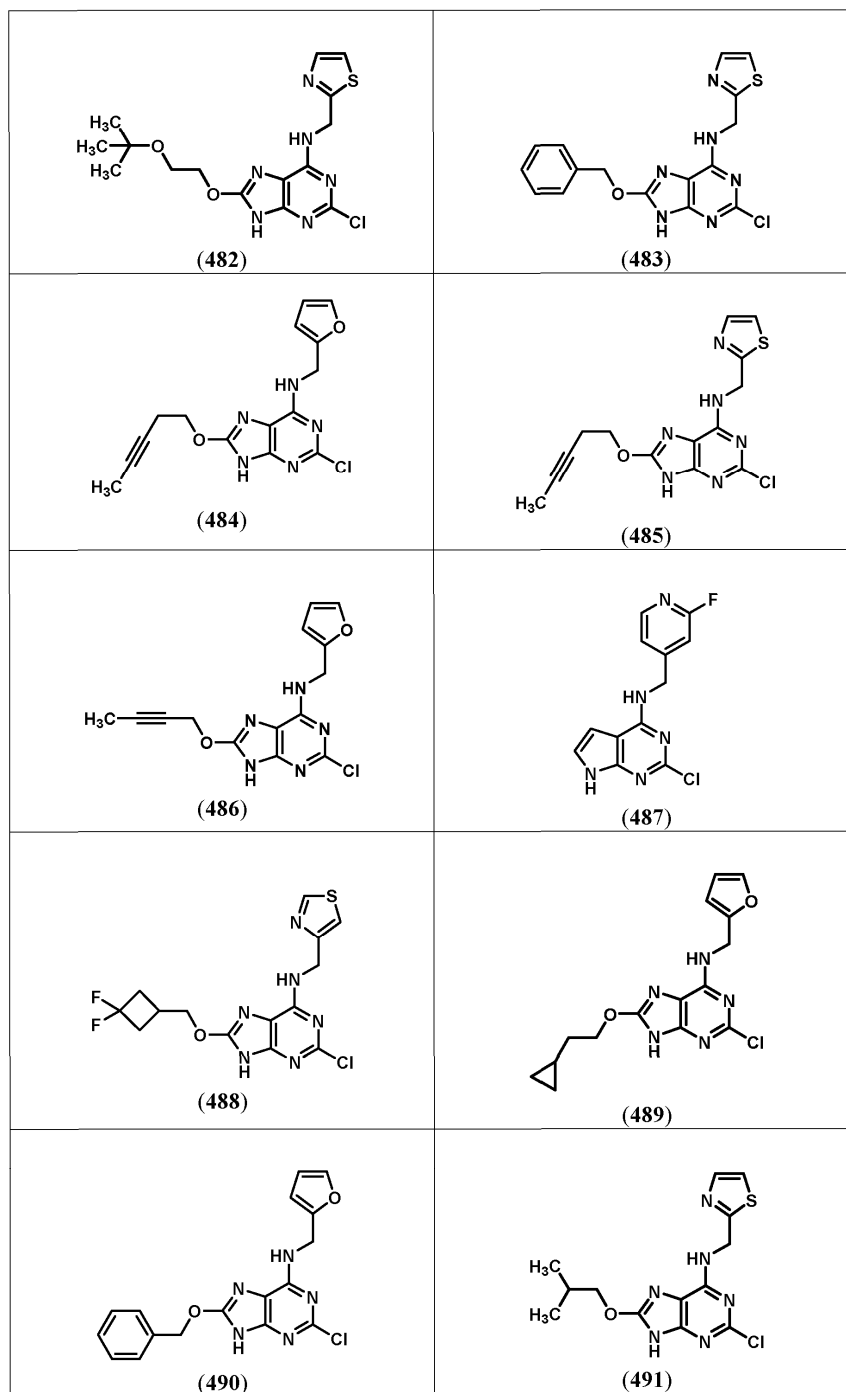
<p>(374)</p>	<p>(375)</p>
<p>(376)</p>	<p>(377)</p>
<p>(378)</p>	<p>(379)</p>
<p>(380)</p>	<p>(381)</p>
<p>(382)</p>	<p>(383)</p>

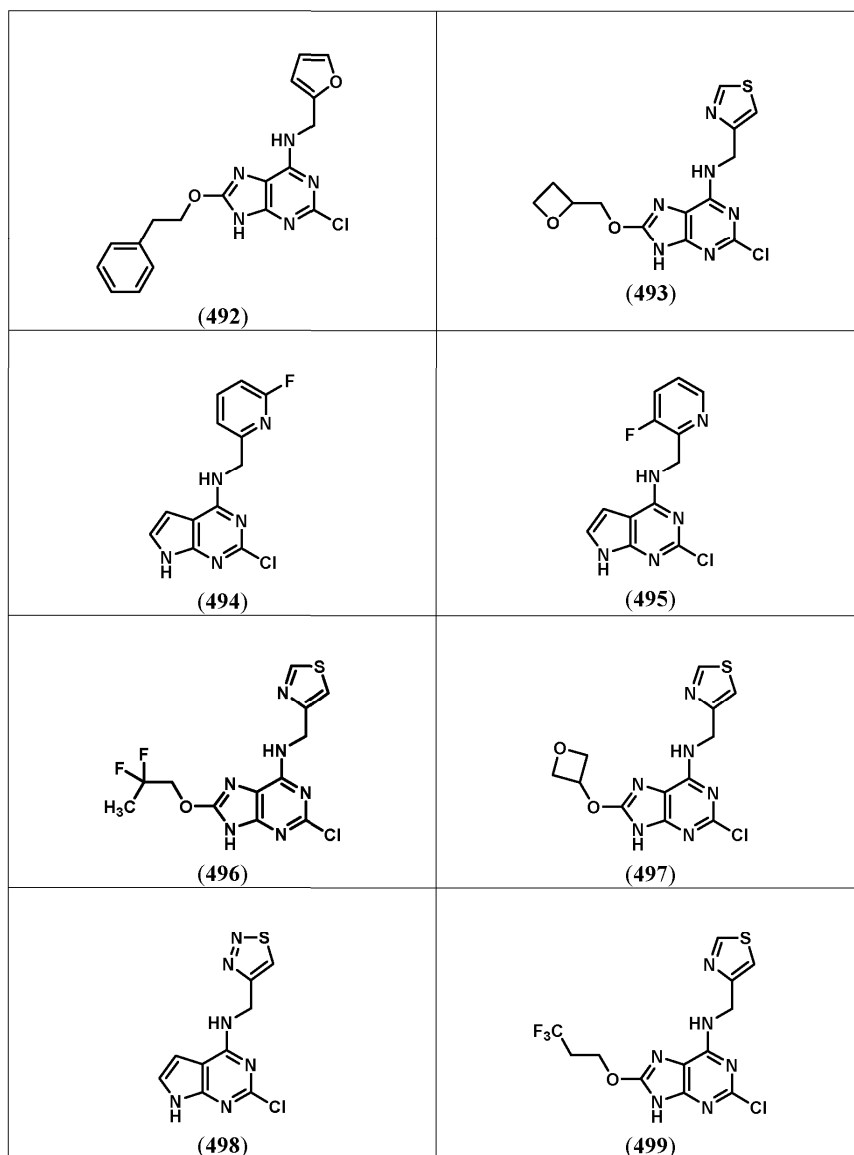
 <p>(384)</p>	 <p>(385)</p>
 <p>(386)</p>	 <p>(387)</p>
 <p>(388)</p>	 <p>(389)</p>
 <p>(390)</p>	 <p>(391)</p>
 <p>(392)</p>	 <p>(393)</p>

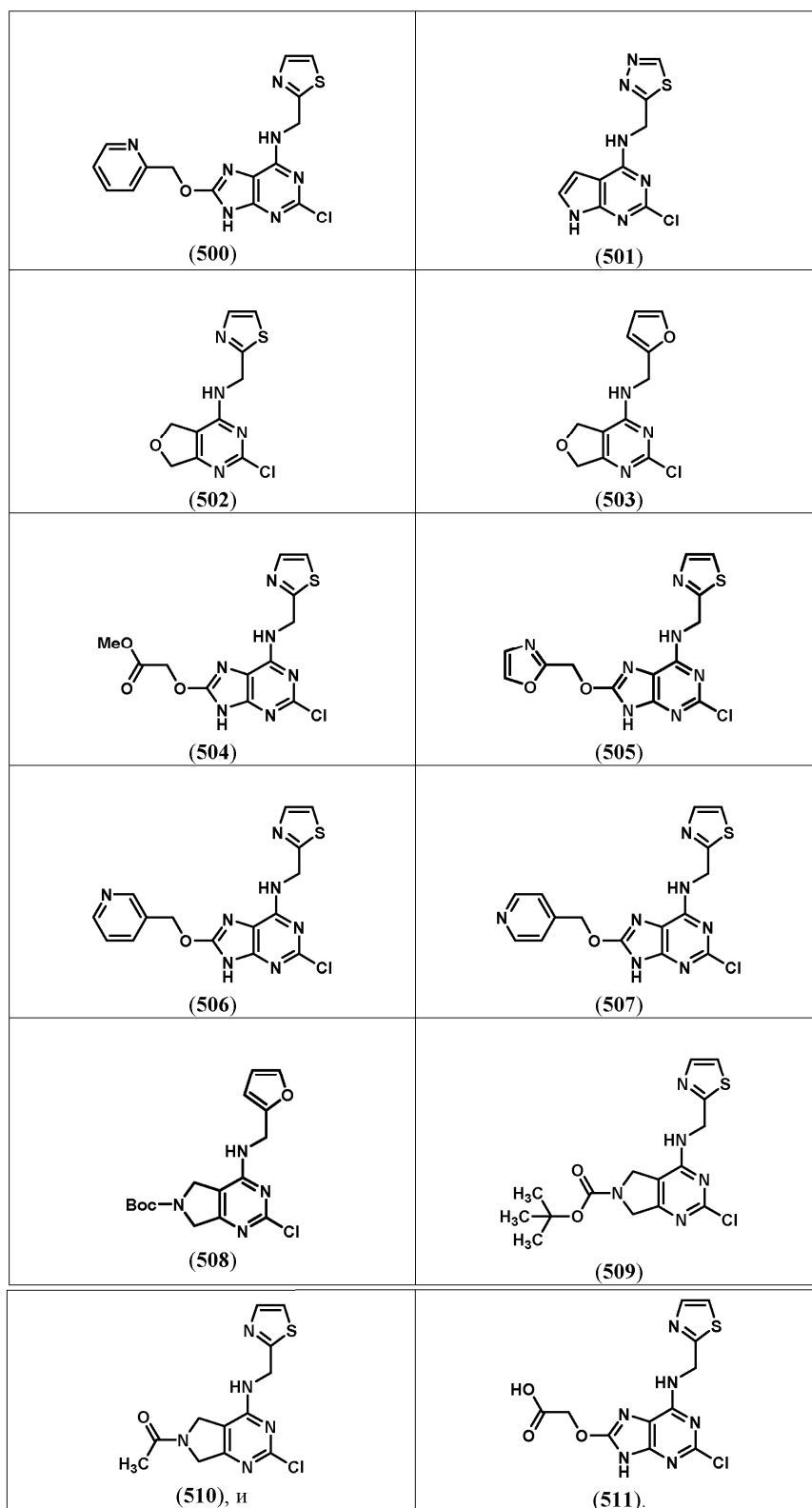






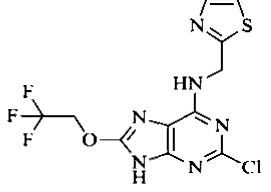
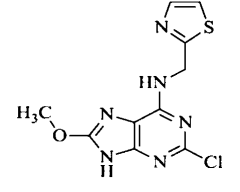
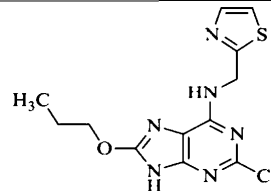
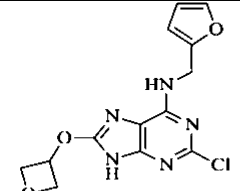
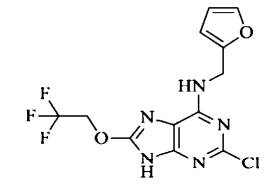
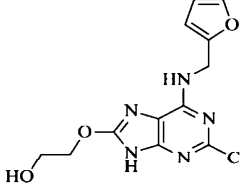
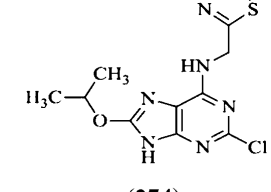
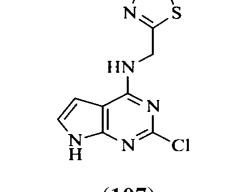
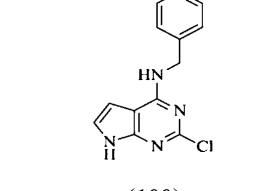
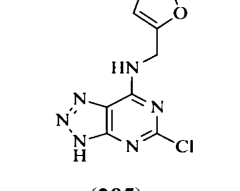
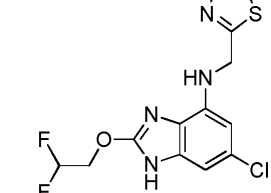






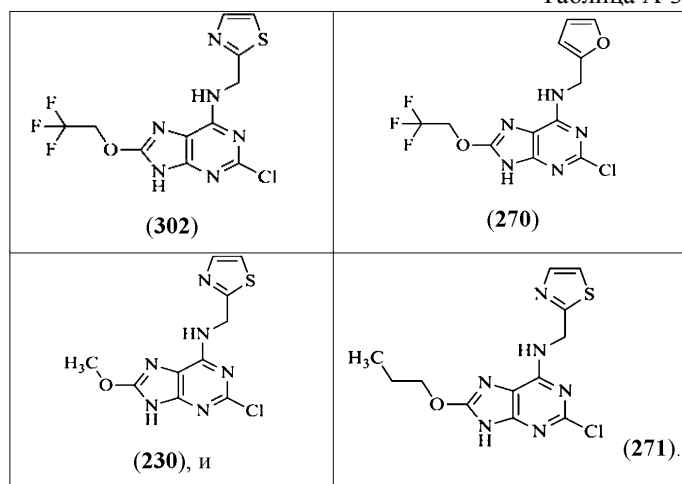
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-2, или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица А-2

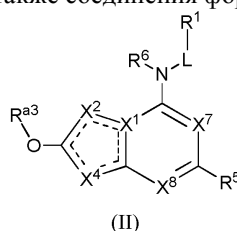
 <p>(302)</p>	 <p>(230)</p>
 <p>(271)</p>	 <p>(269)</p>
 <p>(270)</p>	 <p>(275)</p>
 <p>(274)</p>	 <p>(107)</p>
 <p>(100)</p>	 <p>(285), и</p>
 <p>(468).</p>	

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-3, или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица А-3



В настоящем изобретении описаны также соединения формулы (II)



или их фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой N или C;

X^2 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^2 , CR^2 и CHR^2 ;

X^4 выбран из группы, состоящей из S, N, NR^4 , CR^4 и CHR^4 ;

X^7 представляет собой N или CR^7 ;

X^8 представляет собой N или CR^8 ;

L отсутствует или выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, где каждый C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен и C_{2-6} алкинилен необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ галогеналкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкоксигруппы;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a2} , $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $-OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1,2,3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)OR^{b4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $-OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1,2,3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, оксогруппы, азидогруппы, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)OR^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $-OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} алкоксигруппы, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, NO_2 , OR^{a7} , $C(=O)R^{b7}$, $C(=O)OR^{b7}$, $NR^{c7}R^{d7}$,

$C(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $-OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(=O)OR^{b7}$, $NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(=O)_2R^{b7}$ и $NR^{c7}S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, CN, NO_2 , OR^{a8} , $C(=O)R^{b8}$, $C(=O)OR^{b8}$, $NR^{c8}R^{d8}$, $C(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $-OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$, $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$, $NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ и $NR^{c8}S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$;

R^{a3} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{1-6} алкоксигруппы, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{6-10} арилоксигруппы, C_{6-10} арила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-10-членный гетероарил), 4-10-членного гетероциклоалкила, $-(4-10-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил), $-NR^{3c}R^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкил)- $NR^{3c}R^{3f}$ и $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{3c}C(=O)R^{4e}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-10-членный гетероарил), 4-10-членный гетероциклоалкил и $-(C_{1-6}$ алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил) обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R^{20} группами;

каждый R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{d7} , R^{a8} , R^{b8} , R^{c8} и R^{d8} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-10} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами; или

R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединены с формированием 5-10-членного гетероарильного или 4-10-членного гетероциклоалкильного кольца, каждое из которых обязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами; или

R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединены с формированием 5-10-членного гетероарильного или 4-10-членного гетероциклоалкильного кольца, каждое из которых обязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

каждый R^{3c} и R^{3f} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из OH, SH, CN, NO_2 , галогена, оксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкоксигруппы, $-(C_{1-4}$ алкил)- $(C_{1-4}$ алкокси), $-(C_{1-4}$ алкокси)- $(C_{1-4}$ алкокси), C_{1-4} галогеналкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)аминогруппы, карбамила, C_{1-4} алкилкарбамила, ди(C_{1-4} алкил)карбамила, карбамоила, C_{1-4} алкилкарбамоила, ди(C_{1-4} алкил)карбамоила, C_{1-4} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилсульфониламиногруппы, аминосульфонила, C_{1-4} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламиногруппы, C_{1-4} алиламиносульфониламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфониламиногруппы, аминокарбониламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбониламиногруппы и ди(C_{1-4} алкил)аминокарбониламиногруппы;

где кольцо, содержащее X^1 , X^2 и X^4 , формирует циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой NR^2 . В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой CR^2 . В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой CHR^2 . В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой NR^4 . В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой CR^4 . В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой CHR^4 . В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой CR^7 .

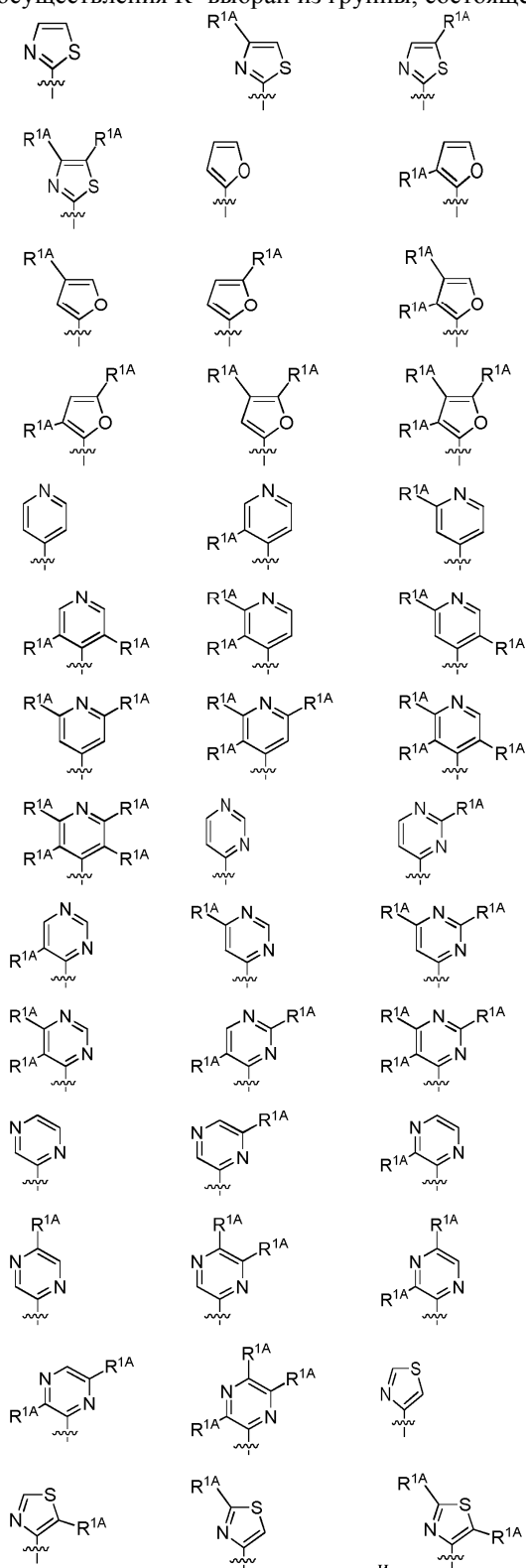
В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой CR^8 .

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_{1-6} алкилен, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен.

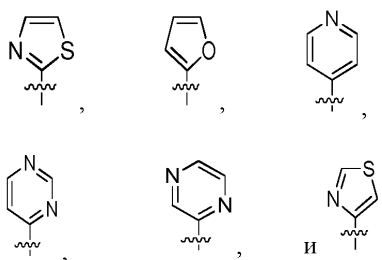
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых обяза-

тельно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:



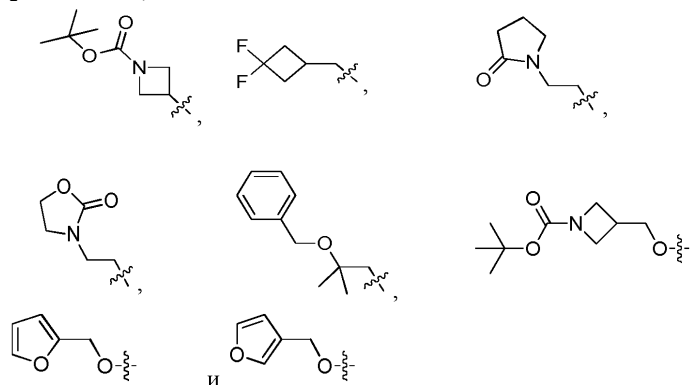
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или $-CH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN и OR^{a4} . В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, Cl, CN и $-OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила и $-CH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления R^{a3} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{1-6}алкоксигруппы$, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{6-10}арил-оксигруппы$, C_{3-10} циклоалкила, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{3-10}циклоалкила$, $-(C_{1-6}алкилен)-(5-10-членного гетероарил)$, 4-10-членного гетероциклоалкила, $-(4-10-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}$, $-(C_{1-6}алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил)$, $-NR^{3c}R^{3f}$, $-(C_{1-6}алкил)-NR^{3c}R^{3f}$ и $-(C_{1-6}алкилен)-NR^{3c}C(=O)R^{4c}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{3-10}циклоалкил$, $-(C_{1-6}алкилен)-(5-10-членный гетероарил)$, 4-10-членный гетероциклоалкил и $-(C_{1-6}алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил)$ обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R^{20} группами. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{1-6}алкоксигруппы$, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{5,6}арилоксигруппы$, $C_{4,6}$ циклоалкила, $-(C_{1-6}алкилен)-C_{4,6}циклоалкила$, $-(C_{1-6}алкилен)-(5-6-членный гетероарил)$, 4-6-членного гетероциклоалкила, $-(4-6-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}$, $-(C_{1-6}алкилен)-(4-6-членный гетероциклоалкил)$, $-NR^{3c}R^{3f}$, $-(C_{1-6}алкилен)-NR^{3c}R^{3f}$ и $-(C_{1-6}алкилен)-NR^{3c}C(=O)R^{4c}$, где $-(C_{1-6}алкилен)-C_{1-6}алкоксигруппа$ замещена фенолом. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, циклобутила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2CH_2-O$ -фенила, азетидинила, $-CH_2$ -азетидинила, оксетанила, $-CH_2$ -оксетанила, $-CH_2$ -тиазолила,



В некоторых вариантах осуществления:

- X^1 представляет собой C;
- X^2 представляет собой N или NR^2 ;
- X^4 N или NR^4 ;
- X^7 представляет собой N;
- X^8 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления:

- X^1 представляет собой C;
- X^2 представляет собой N или NR^2 ;
- X^4 представляет собой N или NR^4 ;
- X^7 представляет собой N;
- X^8 представляет собой N;

L представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ галогеналкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкоксигруппы;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{a3} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{1-6} алкоксигруппы, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{6-10} арилоксигруппы, C_{3-10} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-10-членный гетероарил), 4-10-членного гетероциклоалкила, $-(4-10-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил), $-NR^{3c}R^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{3c}R^{3f}$ и $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{3c}C(=O)R^{4c}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{3-10} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-10-членный гетероарил), 4-10-членный гетероциклоалкил и $-(C_{1-6}$ алкилен)-(4-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R^{20} группами;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN и OR^{a4} ;

R^6 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{3c} и R^{3f} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из OH, SH, CN, NO_2 , галогена, оксогруппы, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкоксигруппы, $-(C_{1-4}$ алкил)- $(C_{1-4}$ алкокси), $-(C_{1-4}$ алкокси)- $(C_{1-4}$ алкокси), C_{1-4} галогеналкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)аминогруппы, карбамила, C_{1-4} алкилкарбамила, ди(C_{1-4} алкил)-карбамила, карбамоила, C_{1-4} алкилкарбамоила, ди(C_{1-4} алкил)карбамоила, C_{1-4} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилсульфонаминогруппы, аминосульфонила, C_{1-4} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламиногруппы, C_{1-4} алкиламиносульфониламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфониламиногруппы, аминокрбониламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбониламиногруппы и ди(C_{1-4} алкил)аминокрбониламиногруппы.

В некоторых вариантах осуществления:

X^1 представляет собой C;

X^2 представляет собой N или NR^2 ;

X^4 представляет собой N или NR^4 ;

X^7 представляет собой N;

X^8 представляет собой N;

L представляет собой незамещенный C_{1-6} алкилен;

R^1 выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксигруппы, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ галогеналкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкоксигруппы;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN и OR^{a4} ;

R^6 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами;

R^{a3} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{1-6} алкоксигруппы, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{5-6} арилоксигруппы, C_{4-6} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{4-6} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероарил), 4-6-членного гетероциклоалкила, $-(4-6-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(4-6-членный гетероциклоалкил), $-NR^{3c}R^{3f}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{3c}R^{3f}$ и $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{3c}C(=O)R^{4c}$, где $-(C_{1-6}$ алкилен)- C_{1-6} алкоксигруппа замещена фенилом;

каждый R^{3c} и R^{3f} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из OH, SH, CN, NO_2 , галогена, оксогруппы, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкоксигруппы, $-(C_{1-4}$ алкил)- $(C_{1-4}$ алкокси), $-(C_{1-4}$ алкокси)- $(C_{1-4}$ алкокси), C_{1-4} галогеналкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди(C_{1-4} алкил)аминогруппы, карбамила, C_{1-4} алкилкарбамила, ди(C_{1-4} алкил)-

карбамила, карбамоила, C₁₋₄алкилкарбамоила, ди(C₁₋₄алкил)карбамоила, C₁₋₄алкилкарбонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламиногруппы, C₁₋₄алкилсульфониламиногруппы, аминосульфонила, C₁₋₄алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₄алкил)аминосульфонила, аминосульфониламиногруппы, C₁₋₄алкиламиносульфониламиногруппы, ди(C₁₋₄алкил)аминосульфониламиногруппы, аминокарбониламиногруппы, C₁₋₄алкиламинокарбониламиногруппы и ди(C₁₋₄алкил)аминокарбониламиногруппы.

В некоторых вариантах осуществления:

X¹ представляет собой C;

X² представляет собой N или NR²;

X⁴ представляет собой N или NR⁴;

X⁷ представляет собой N;

X⁸ представляет собой N;

L представляет собой незамещенный метилен или незамещенный этилен;

R¹ выбран из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклоалкила;

R² представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил необязательно замещен одной R²⁰ группой;

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN и OR^{a4};

R⁶ представляет собой H или C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил необязательно замещен одной R²⁰;

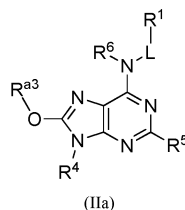
R^{a3} выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, -(C₁₋₆алкилен)-C₁₋₆алкоксигруппы, -(C₁₋₆алкилен)-C₅₋₆ арилоксигруппы, C₄₋₆циклоалкила, -(C₁₋₆алкилен)-C₄₋₆циклоалкила, -(C₁₋₆алкилен)-(5-6-членный гетероарил), 4-6-членного гетероциклоалкила, -(4-6-членный гетероциклоалкил)-C(=O)OR^{3f}, -(C₁₋₆алкилен)-(4-6-членный гетероциклоалкил), -NR^{3c}R^{3f}, -(C₁₋₆алкилен)-NR^{3c}R^{3f} и -(C₁₋₆алкилен)-NR^{3c}C(=O)R^{4c}, где -(C₁₋₆алкилен)-C₁₋₆алкоксигруппа замещена фенолом;

R^{a4} представляет собой C₁₋₆алкил;

каждый R^{3c} и R^{3f} независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆алкила; и

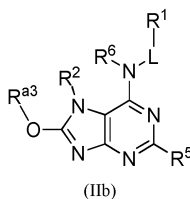
каждый R²⁰ представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa)



или его фармацевтически приемлемую соль.

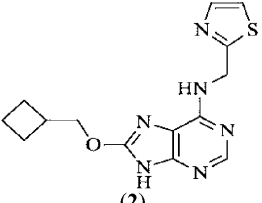
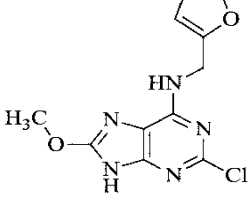
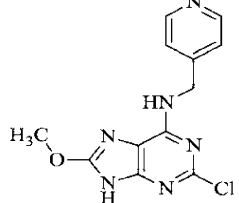
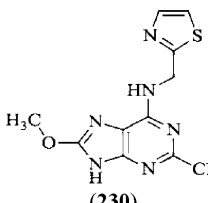
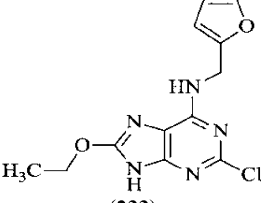
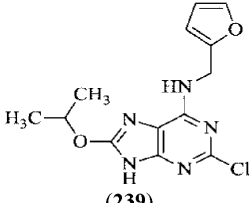
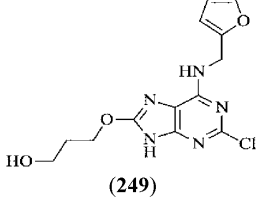
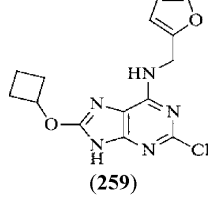
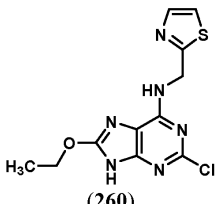
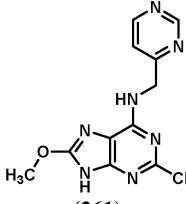
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)

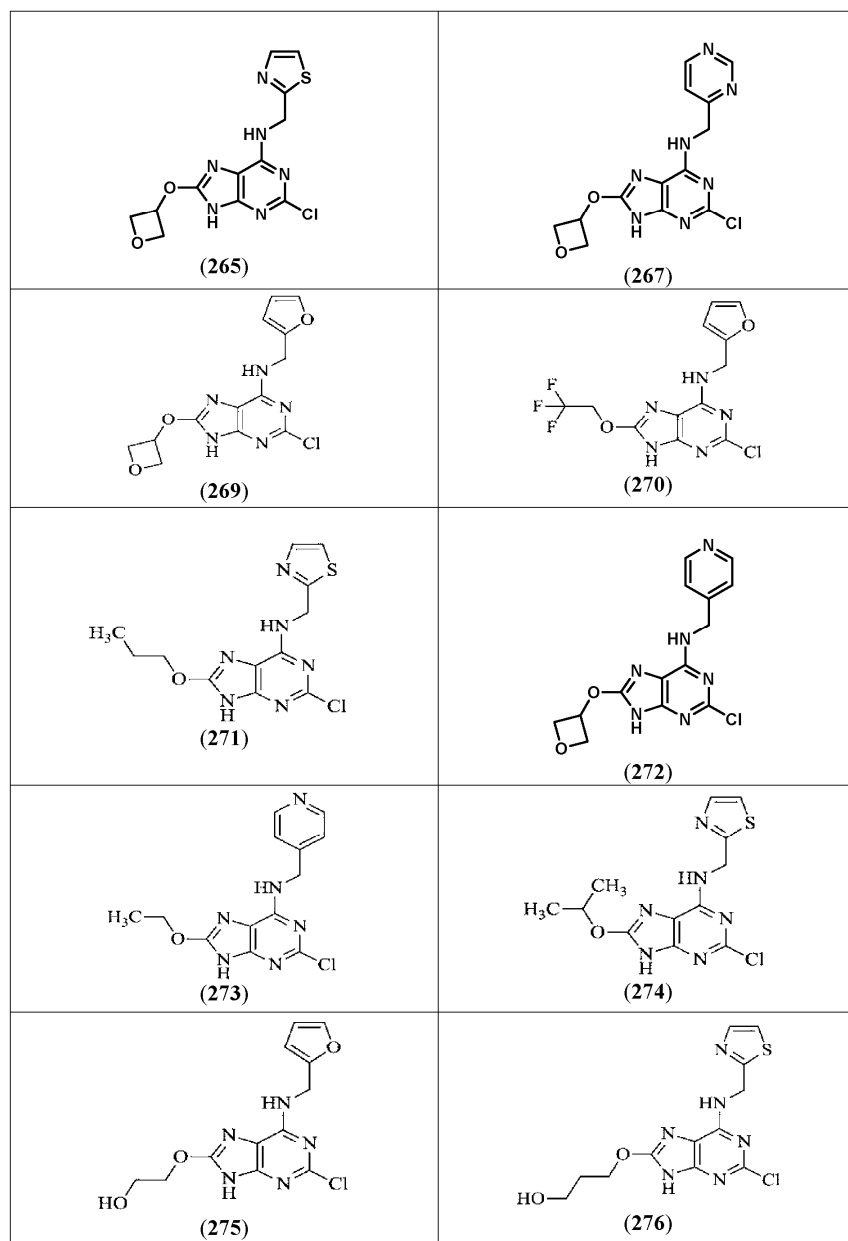


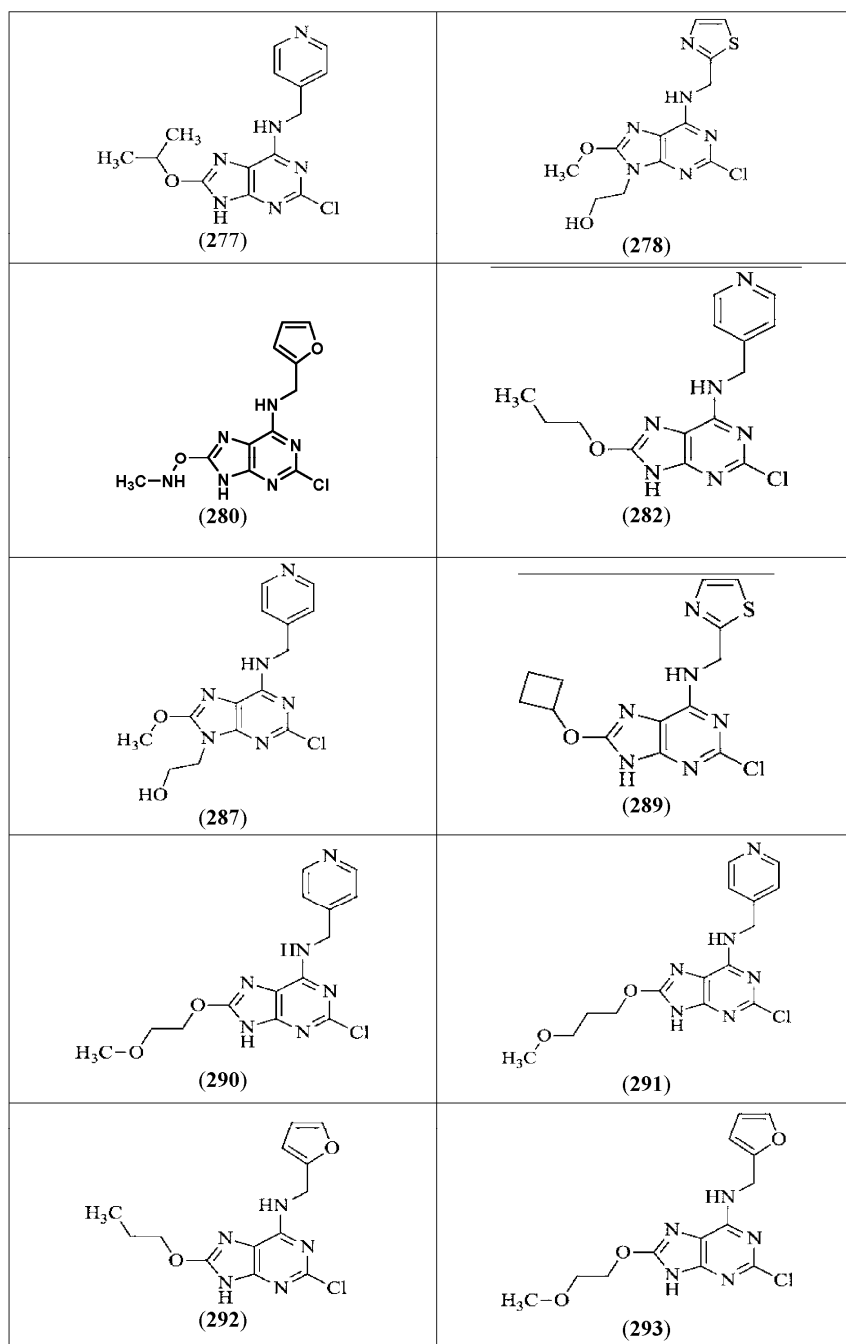
или его фармацевтически приемлемую соль.

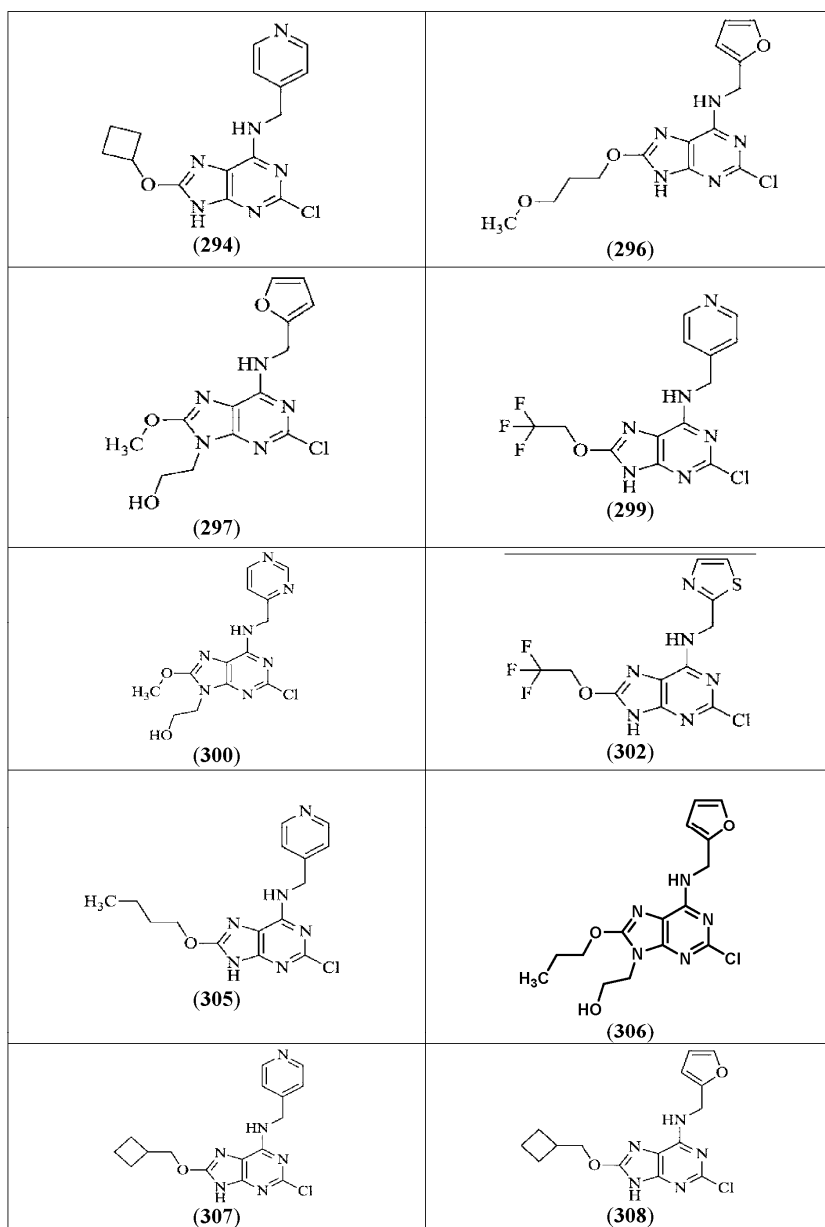
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-1, или их фармацевтически приемлемых солей.

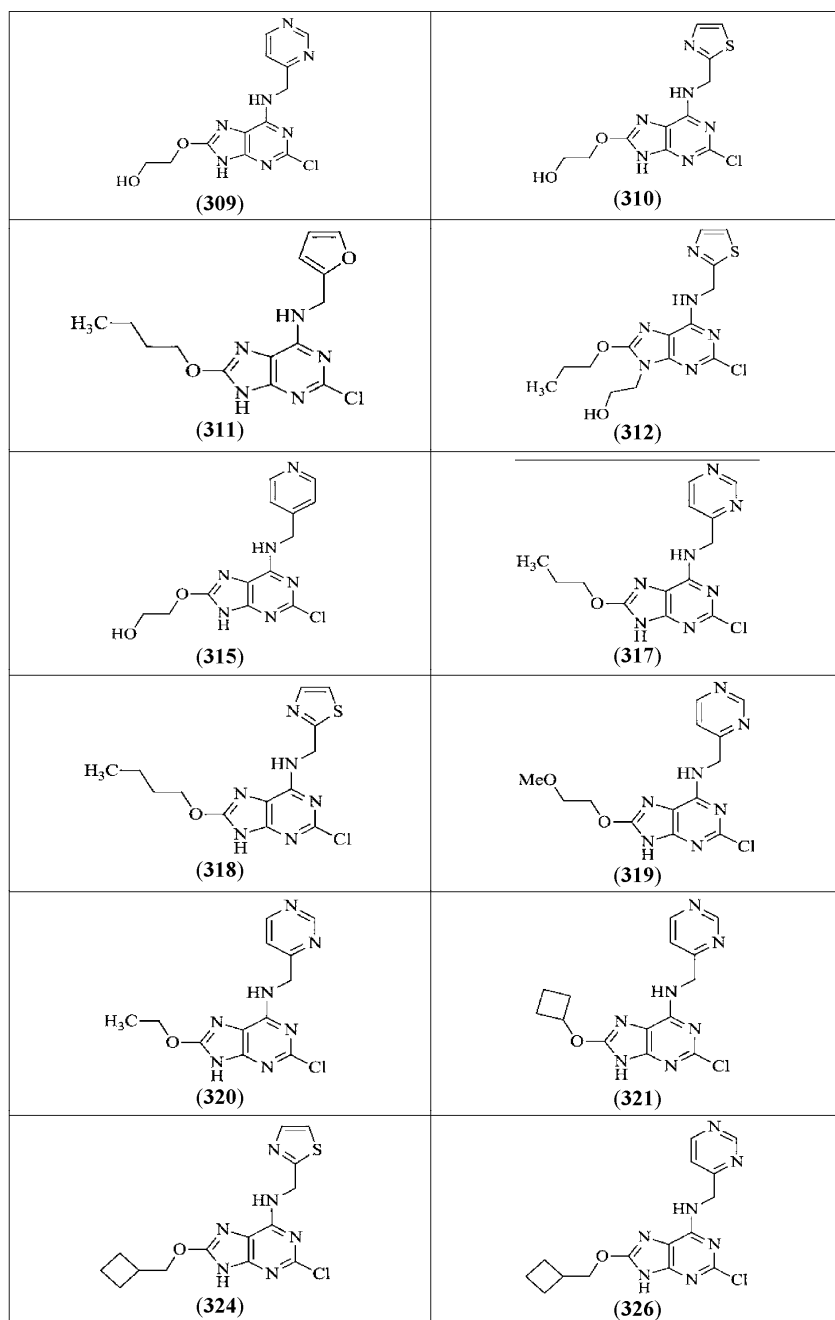
Таблица В-1

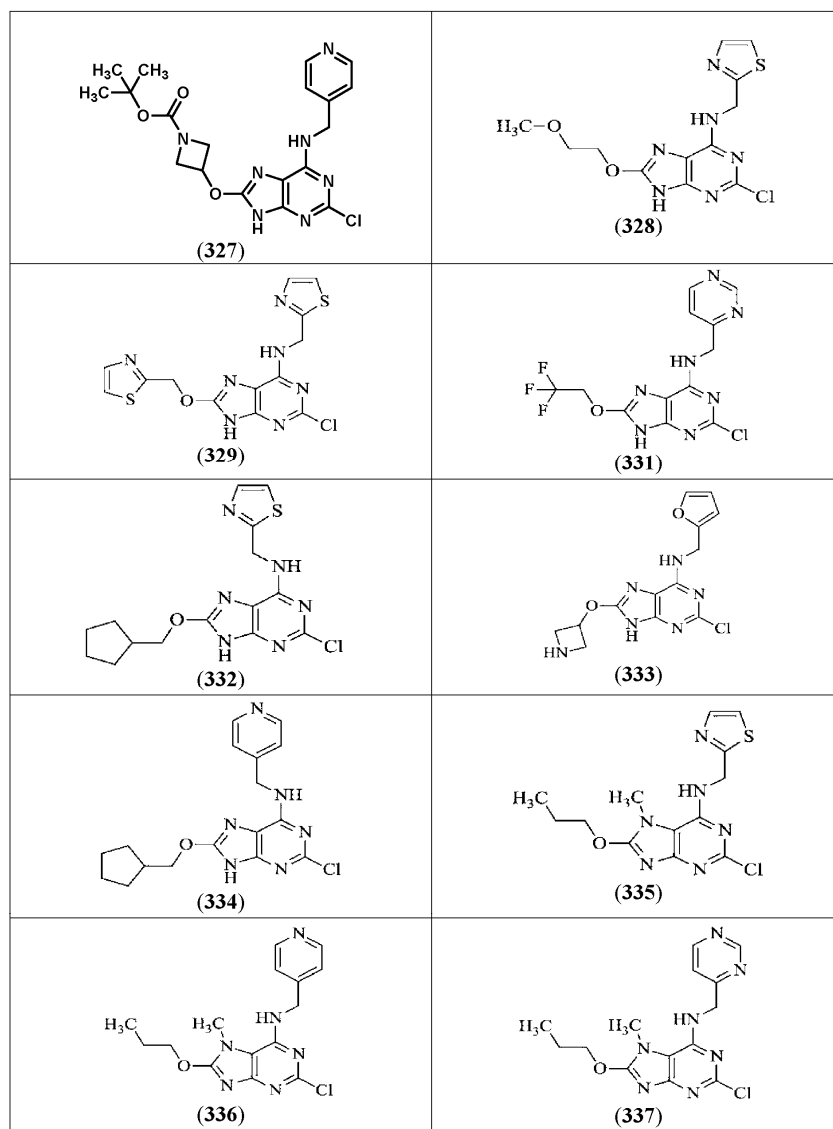
 <p>(2)</p>	 <p>(124)</p>
 <p>(184)</p>	 <p>(230)</p>
 <p>(233)</p>	 <p>(239)</p>
 <p>(249)</p>	 <p>(259)</p>
 <p>(260)</p>	 <p>(261)</p>

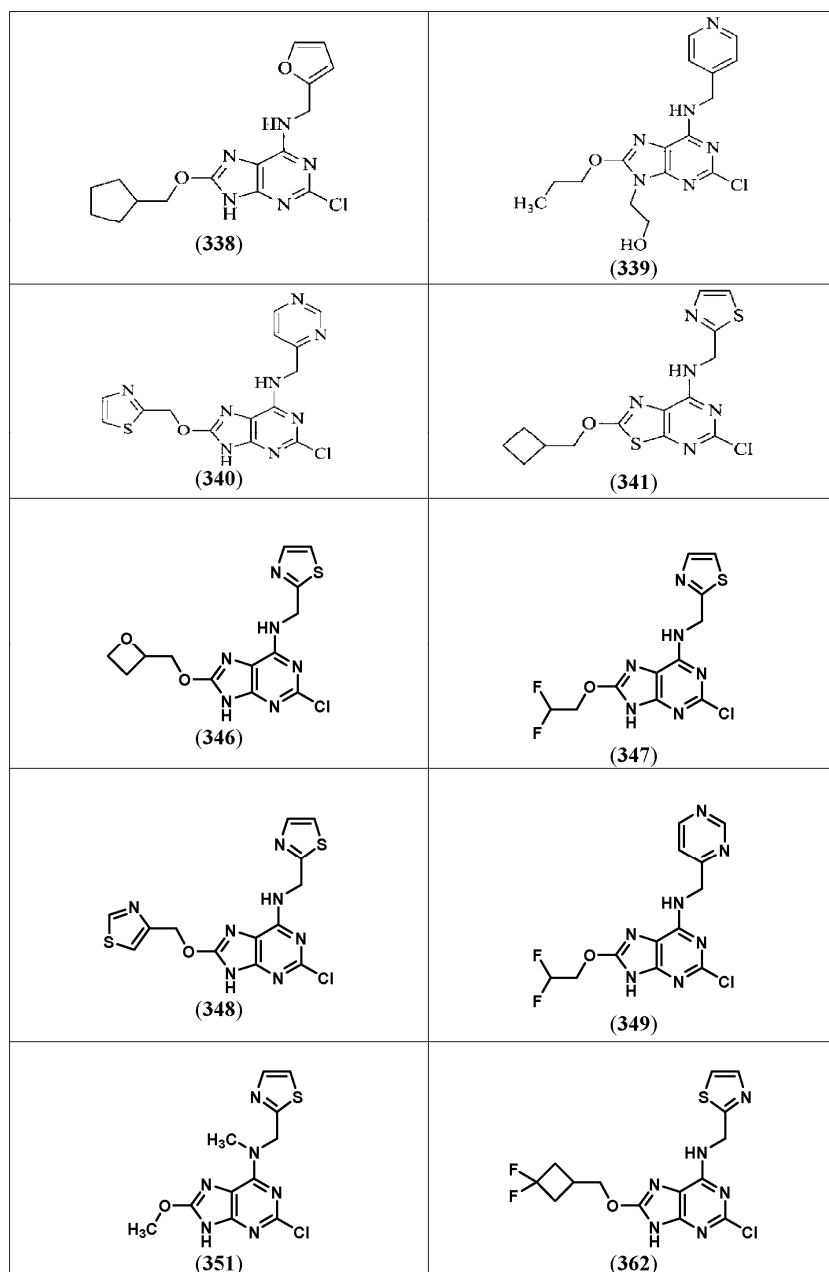


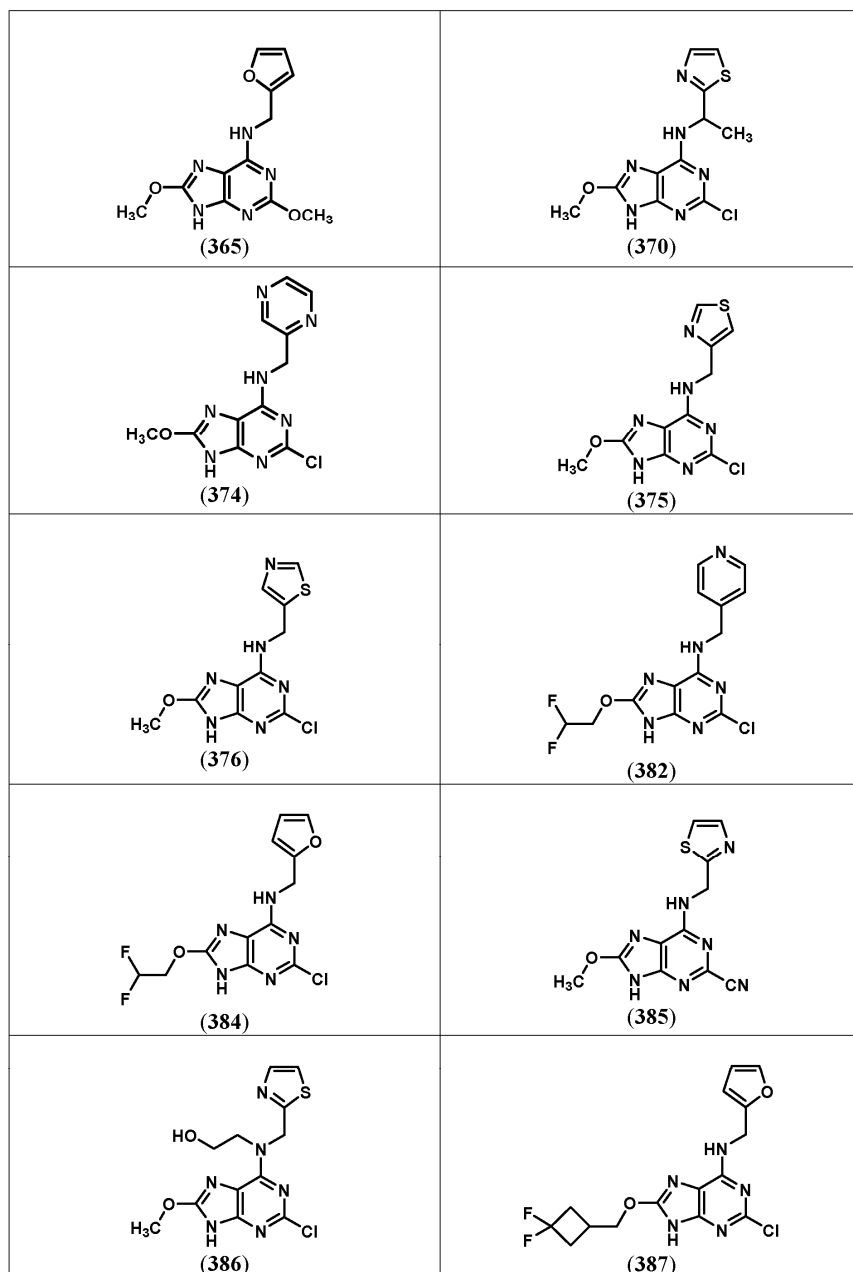


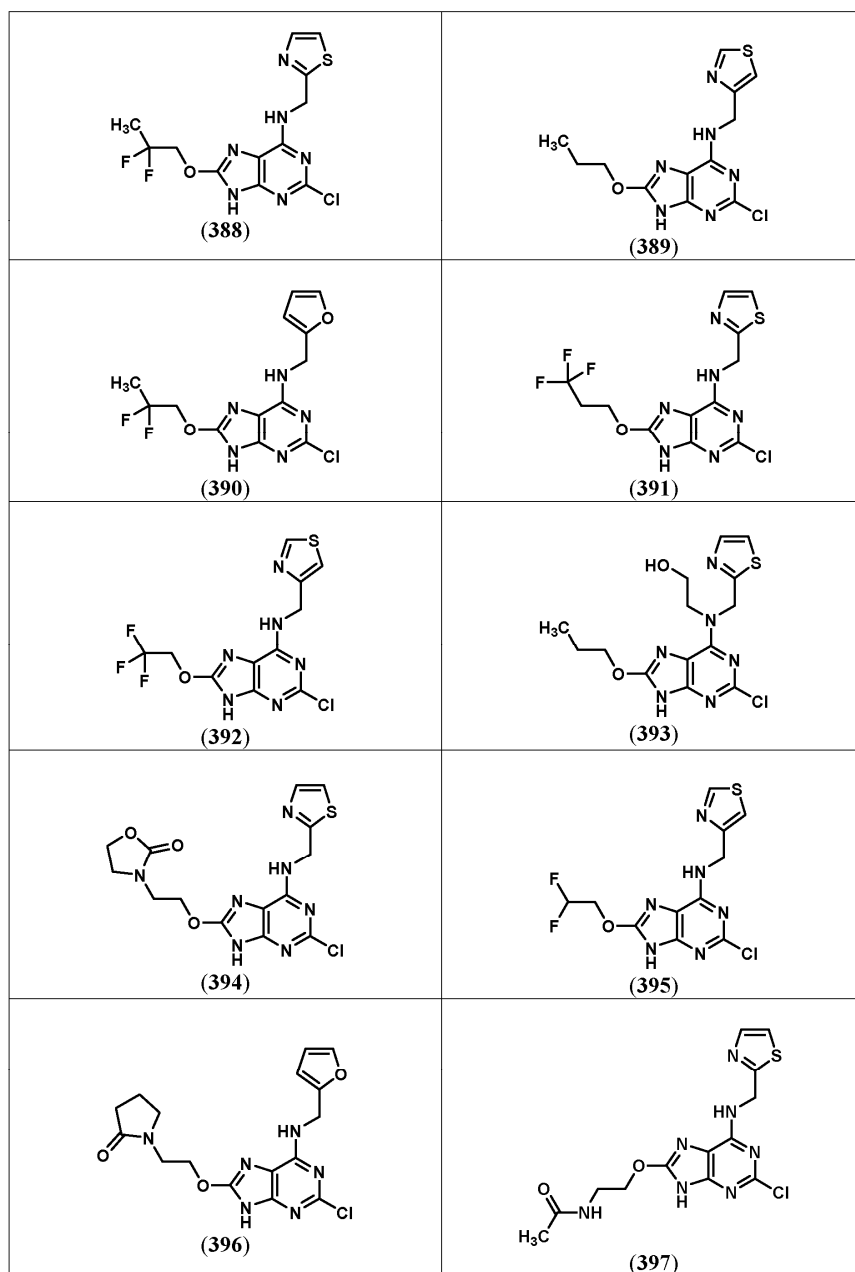


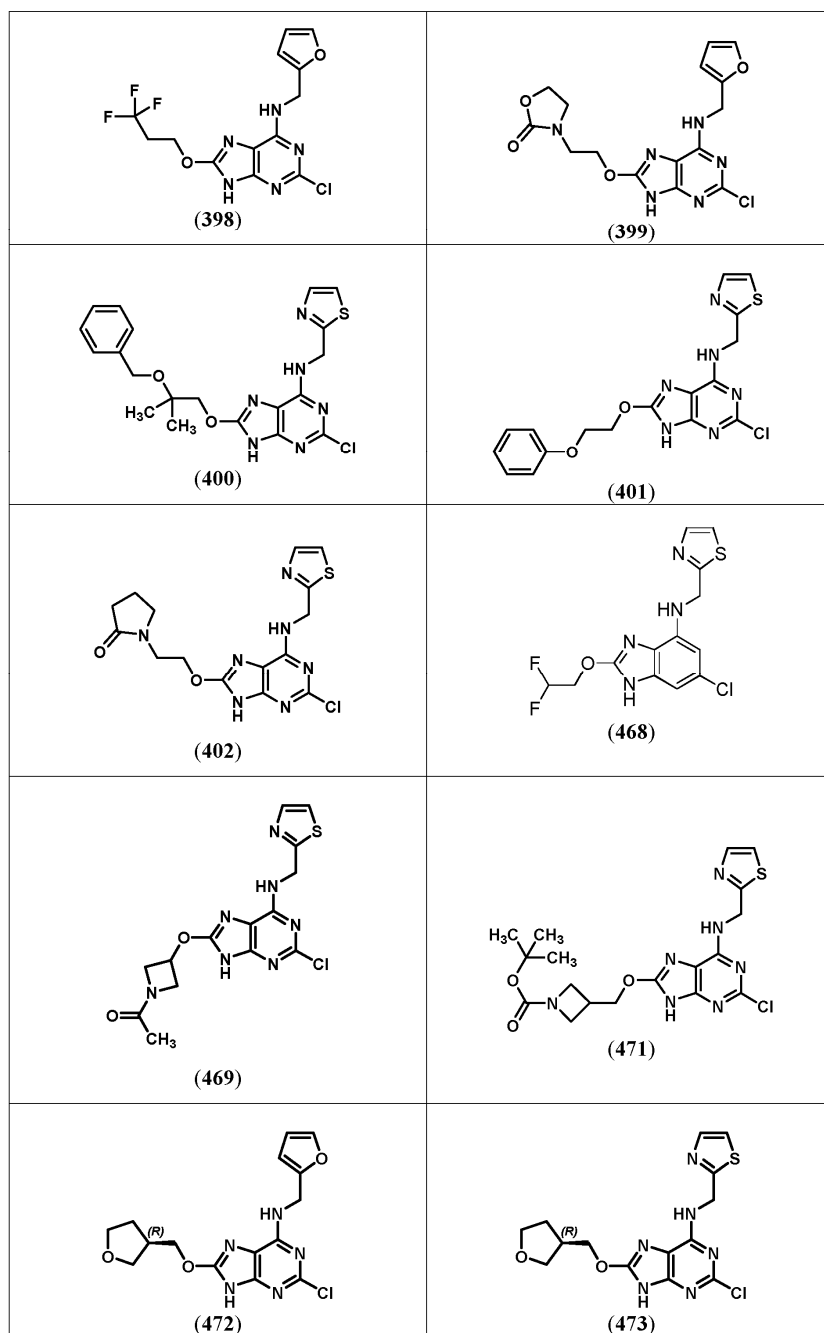


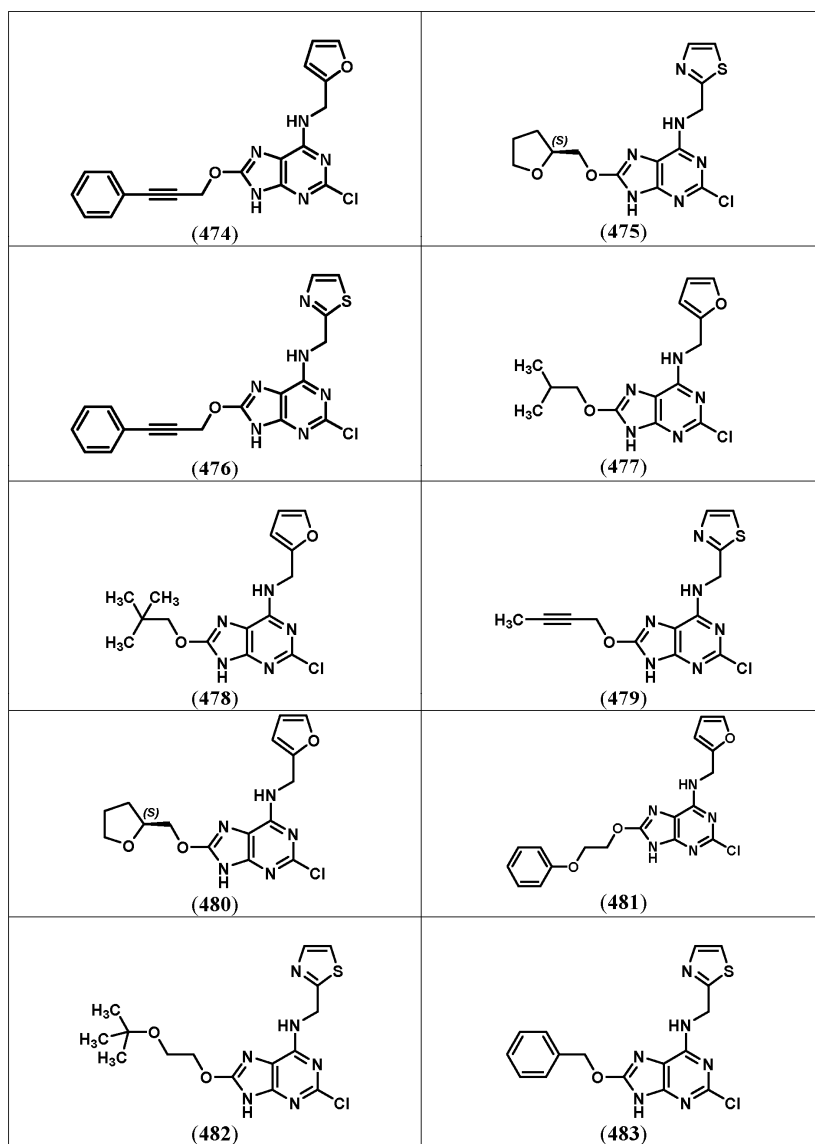


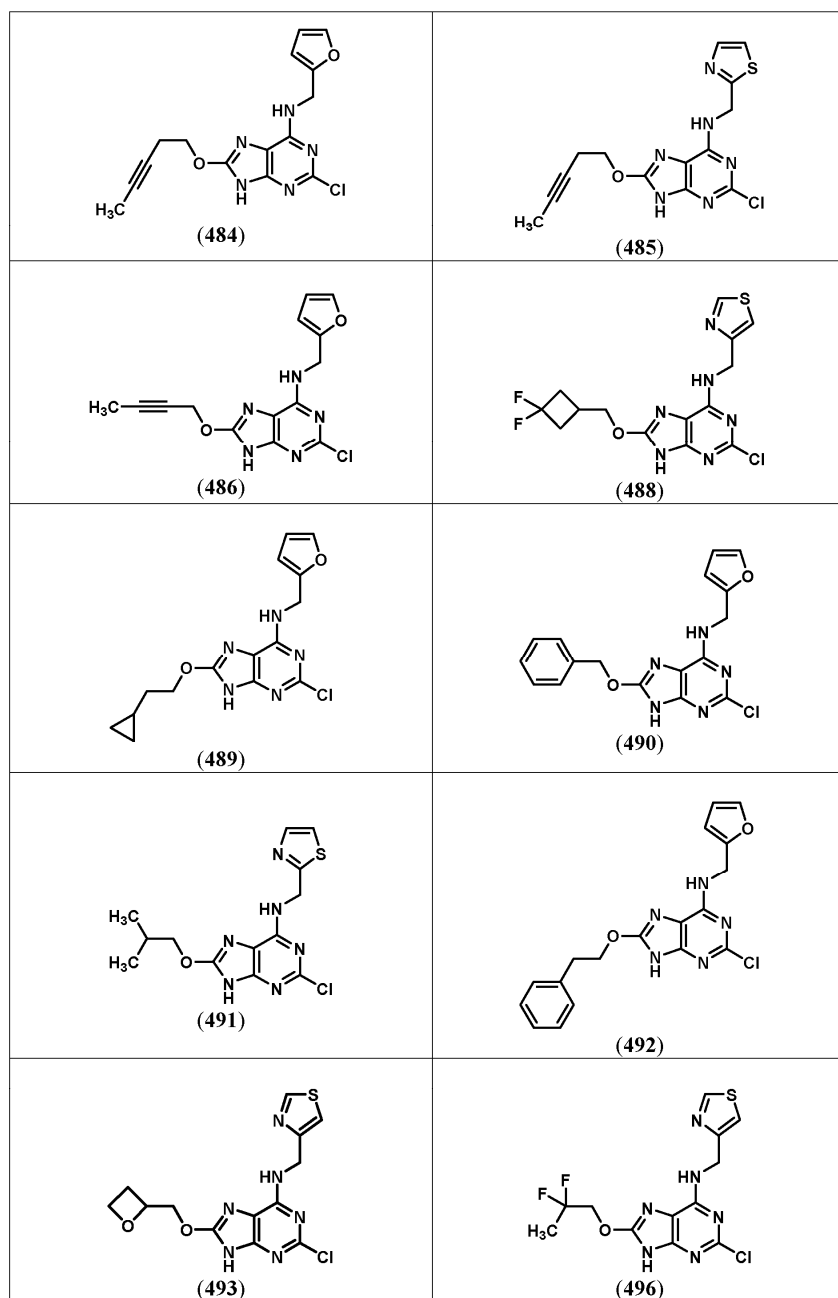


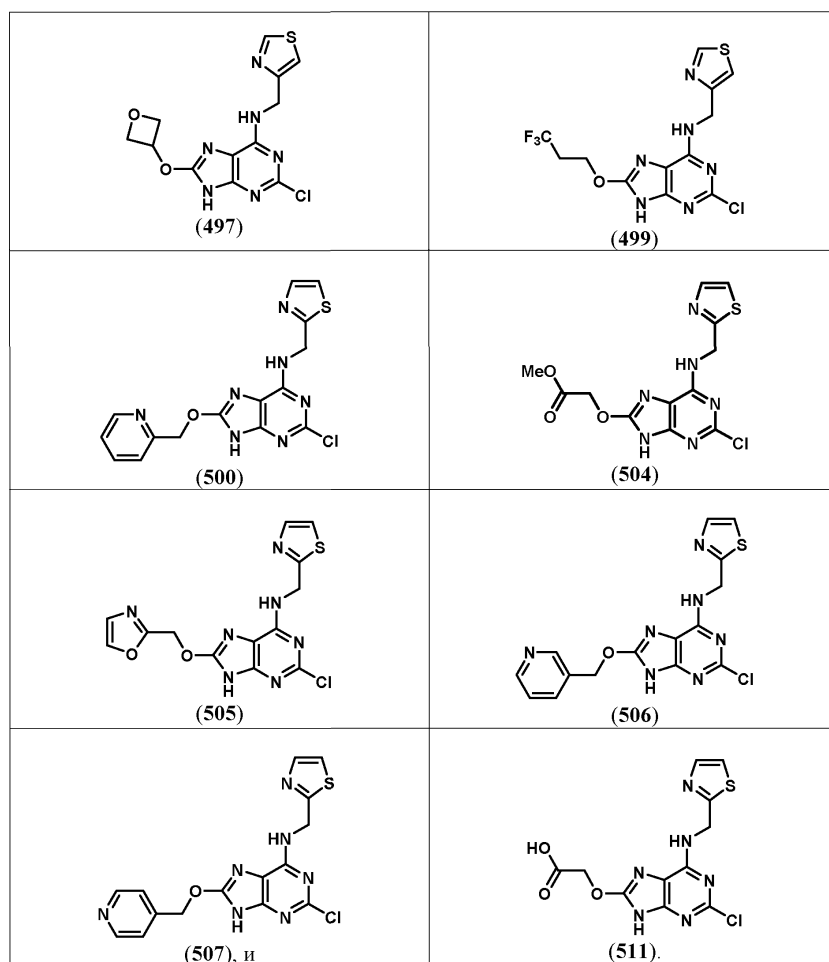






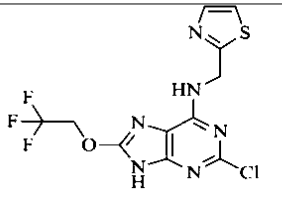
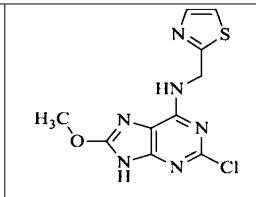
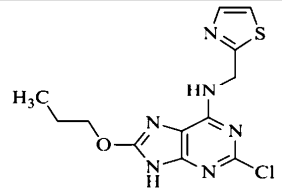
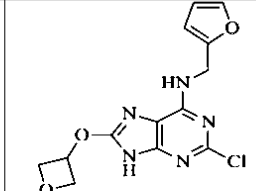
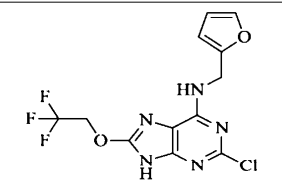
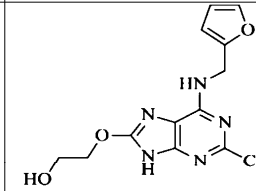
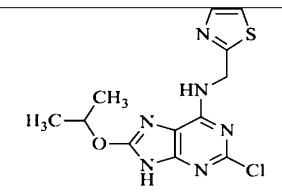






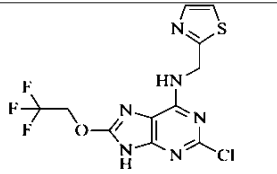
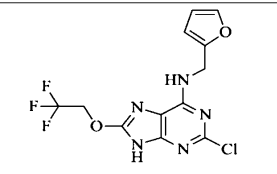
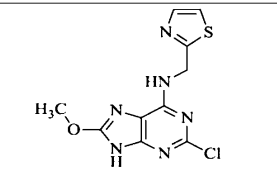
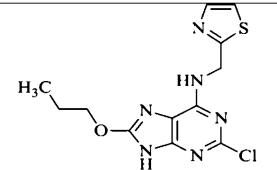
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-2, или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица В-2

 <p>(302)</p>	 <p>(230)</p>
 <p>(271)</p>	 <p>(269)</p>
 <p>(270)</p>	 <p>(275), и</p>
 <p>(274).</p>	

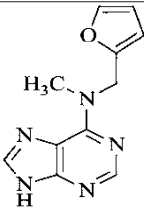
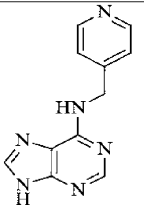
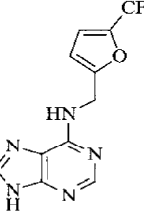
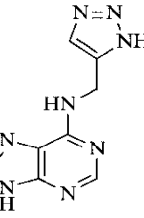
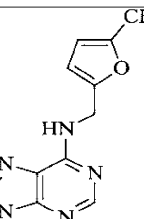
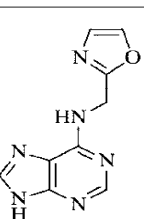
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-3, или их фармацевтически приемлемых солей.

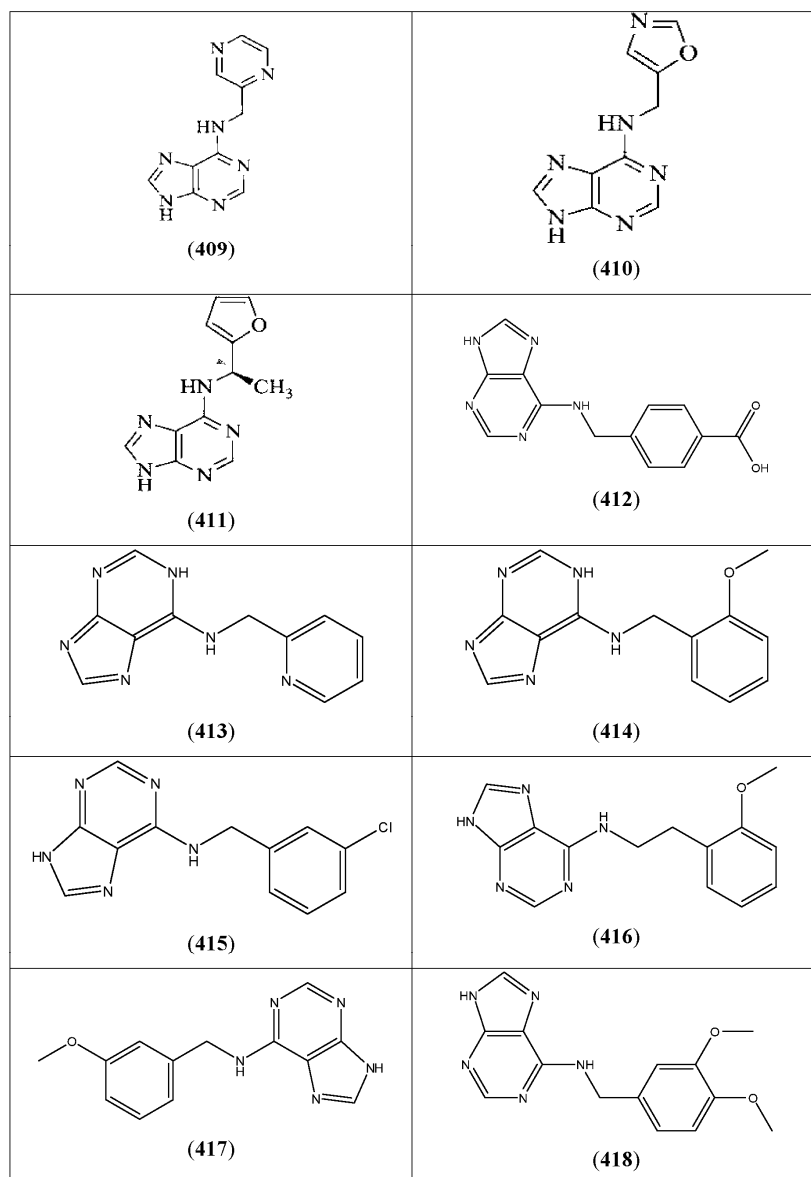
Таблица В-3

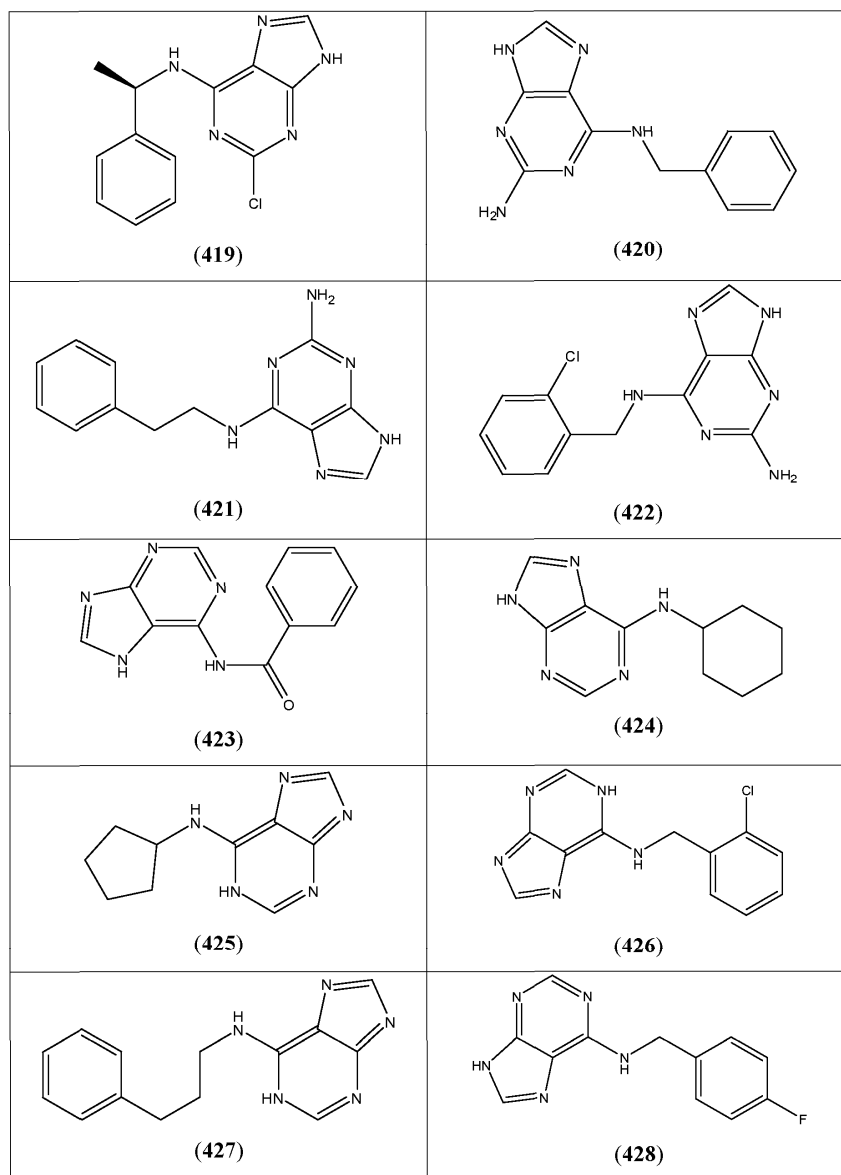
 <p>(302)</p>	 <p>(270)</p>
 <p>(230), и</p>	 <p>(271).</p>

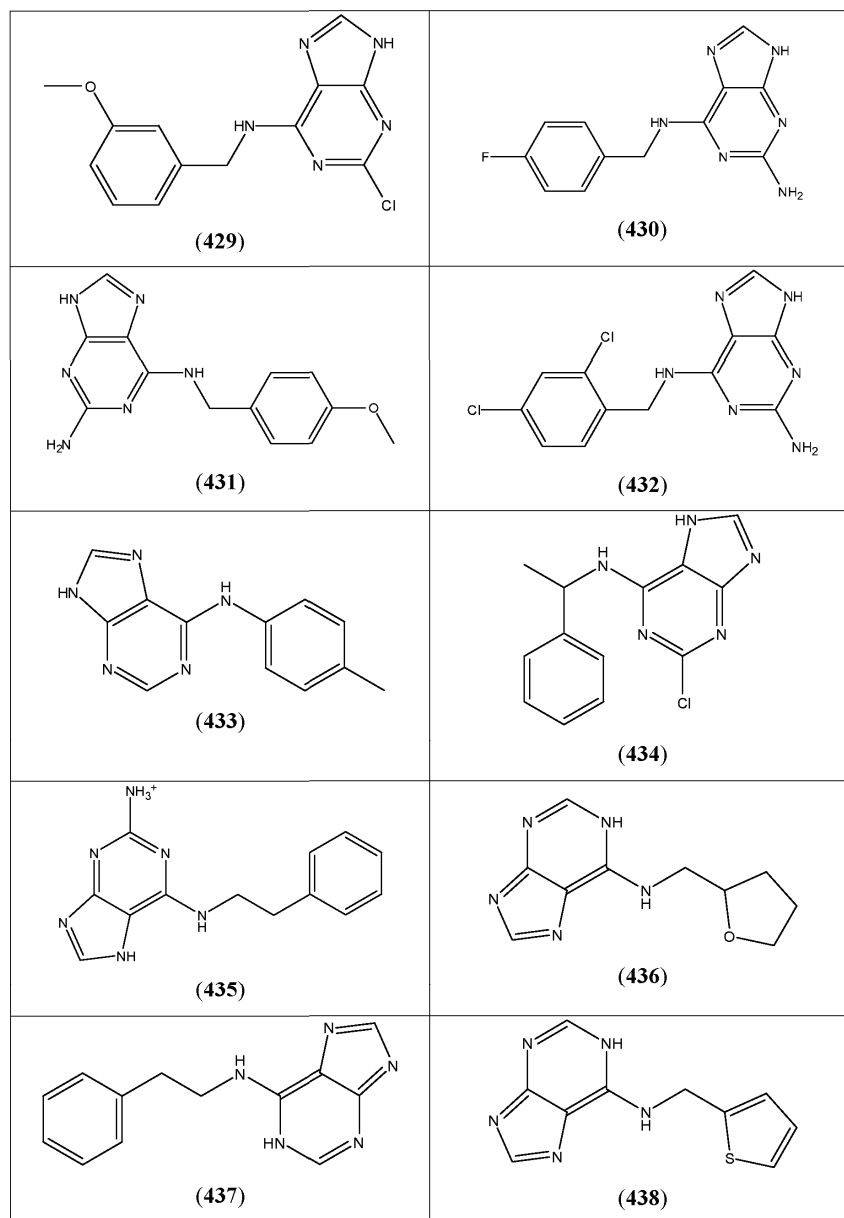
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения формулы (II) не является соединениями, приведенными в табл. С.

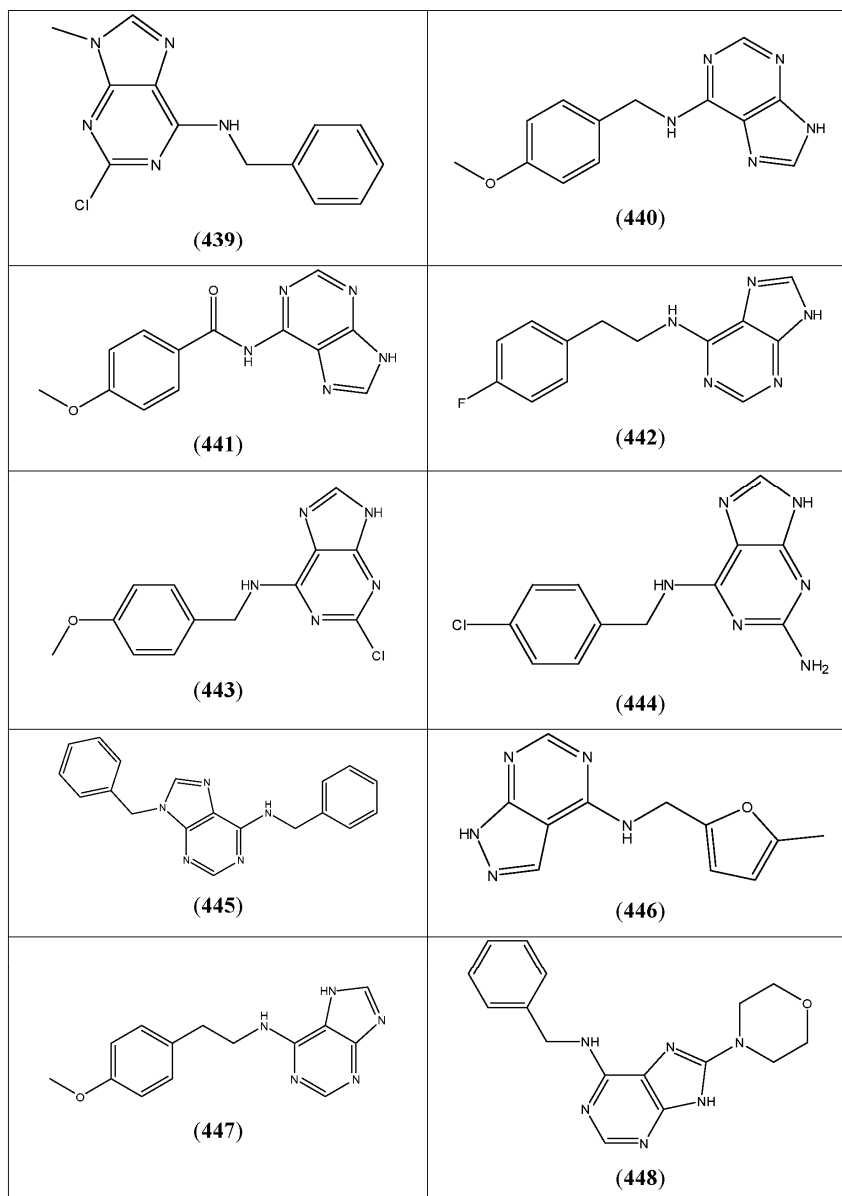
Таблица С

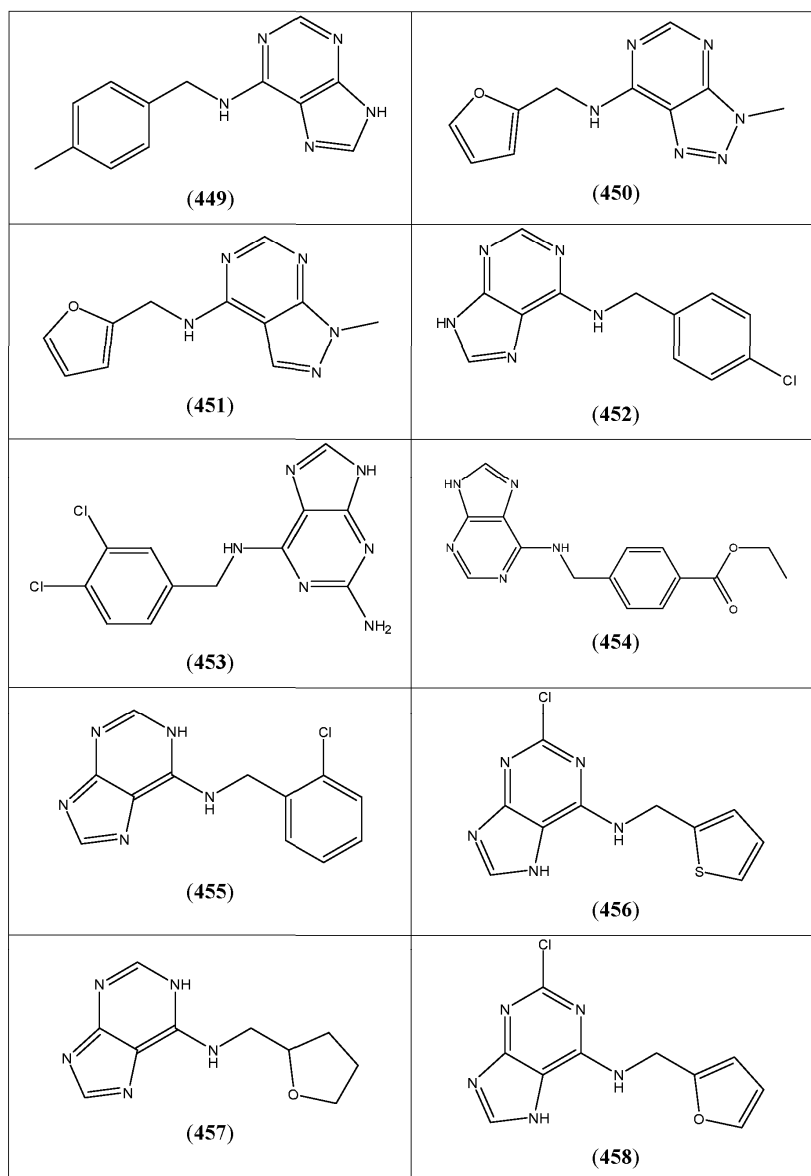
 <p>(403)</p>	 <p>(404)</p>
 <p>(405)</p>	 <p>(406)</p>
 <p>(407)</p>	 <p>(408)</p>

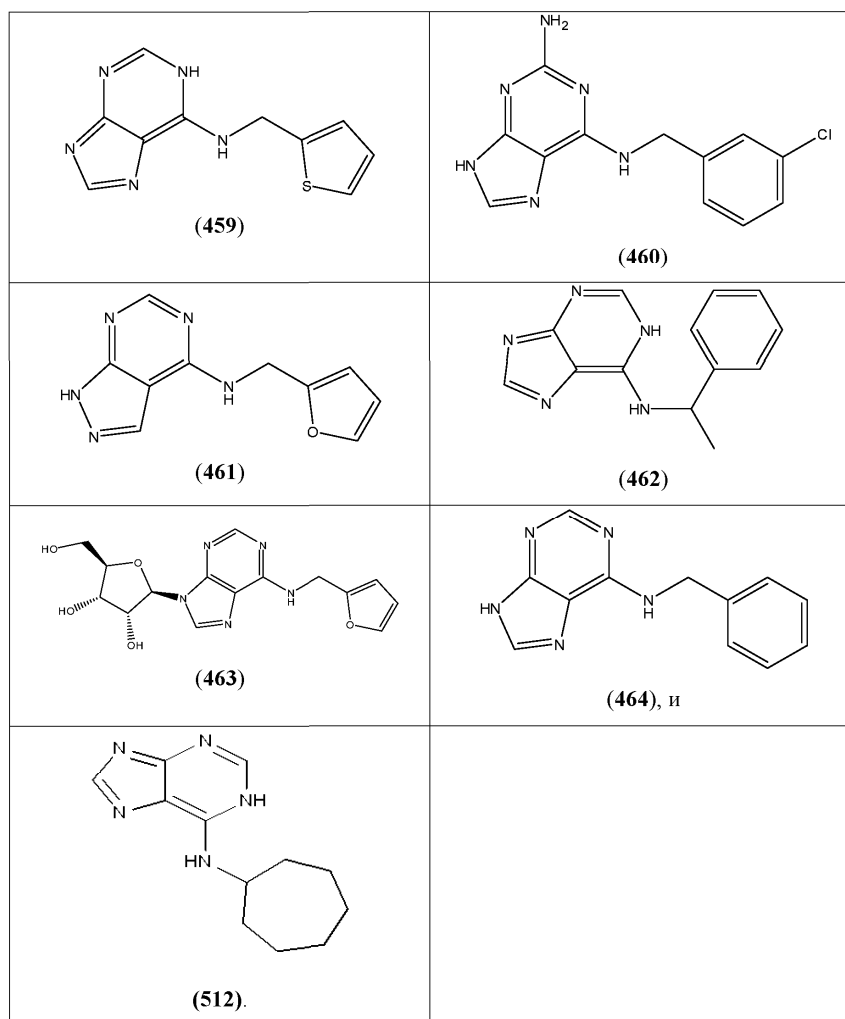












Общие определения

В настоящем тексте могут применяться следующие сокращения:

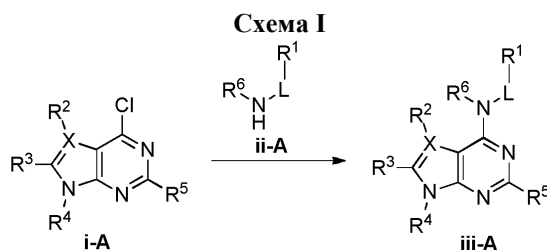
ADME - всасывание, распределение, метаболизм и выделение;
 водн. - водный;
 н-БуОН - н-бутанол;
 выч. - вычислено;
 д - дублет;
 дд - дублет дублетов;
 DBTCE - дибромтетрахлорпентан;
 ДХМ - дихлорметан;
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
 ДМА - диметилацетамид;
 DMEM - модифицированная по способу Дульбекко среда Игла;
 ДМФА - N,N-диметилформаид;
 экв. - эквиваленты;
 Et - этил;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 FD - семейная дизаавтономия;
 г - грамм(ы);
 ч - час(ы);
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 Гц - герц;
 ИПС - изопропиловый спирт;
 J - константа спин-спинового взаимодействия;
 КОН - гидроксид калия;
 LCMS - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия;
 LDA - диизопропиламид лития;

м - мультиплет;
 М - молярность;
 Me - метил;
 MeI - метилйодид;
 MeCN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 мг - миллиграмм(ы);
 мкг - микрограмм(ы);
 мин - минута(ы);
 мл - миллилитр(ы);
 мкл - микролитр(ы);
 ммоль - миллимоль(и);
 MS - масс-спектрометрия;
 Na_2SO_4 - сульфат натрия;
 нМ - наномолярный;
 ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса;
 PBS - физиологический раствор с фосфатным буфером;
 т - триплет или третичный;
 ТЭА - триэтиламин;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 ТСХ - тонкослойная хроматография;
 мкМ - микромолярный;
 вес.% - весовые проценты.

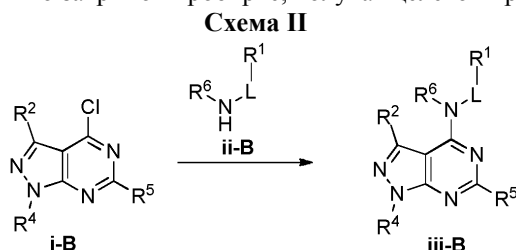
Синтез

Следует понимать, что описанные в настоящем тексте соединения, включая их соли, можно получить с применением известных методик органического синтеза, а также любым из множества возможных путей синтеза.

Соединения формулы (I) и формулы (II) можно получить, например, с применением способа, проиллюстрированного на схеме I. Смесь выбранного хлорпирролопиримидина или пурина i-A, желаемого аминометил гетероцикла или надлежащим образом замещенного арил- или бензил-амина ii-A и аминового основания (например, триэтиламин или диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивали при 50-150°C в герметично закрытой пробирке, получая соединение iii-A.



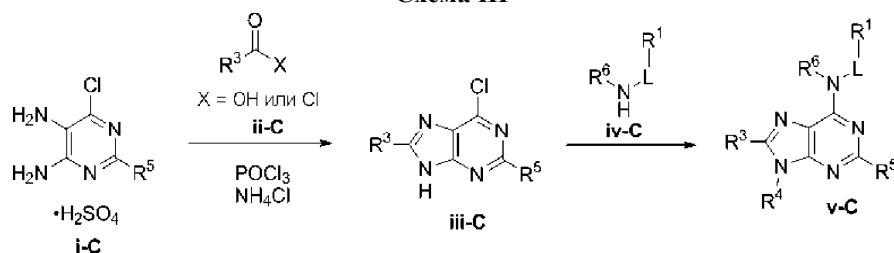
Соединения формулы (I) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме II. Смесь выбранного хлорпирразолопиримидина i-B, выбранного аминометил гетероцикла или надлежащим образом замещенного арил- или бензил-амина ii-B и аминового основания (например, триэтиламин или диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивали при 50-150°C в герметично закрытой пробирке, получая целевой продукт iii-B.



Соединения формулы (I) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме III. Смесь 5,6-диаминоурацил сульфатной соли i-C, выбранной карбоновой кислоты или ацилхлорида ii-C, POCl_3 и NH_4Cl перемешивали при 100°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и осторожно выливают на лед. Последующая нейтрализация реакционного раствора и очистка с применением стандартных методов дает целевое соединение iii-C. Смесь выбранного хлорпурина iv-C, выбранного аминометил гетероцикла или надлежащим образом замещенного арил- или бензил-амина iv-C (1,1 экв.) и

аминового основания (например, триэтиламин или диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивали при 50-150°C в герметично закрытой пробирке, получая целевой продукт v-C.

Схема III



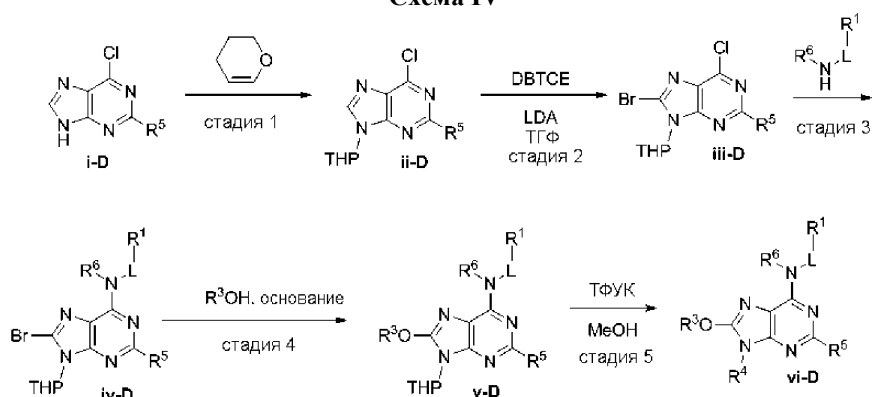
Соединения формулы (I) и формулы (II) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме IV. 2,6-Дихлорпурин i-D, дигидропиран и паратолуолсульфокислоту в подходящем растворителе (например, этилацетат) перемешивали при 65°C в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают насыщенным раствором основания (например, раствором NaHCO_3), затем насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая прозрачный остаток. Остаток от упаривания затем растирают в подходящем спиртовом растворителе (например, MeOH), получая ii-D.

В раствор 2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурина ii-D в подходящем растворителе (например, ТГФ) добавляют LDA (3 экв.) при -78°C и перемешивают примерно от 20 до 40 мин. После этого медленно добавляют раствор дибромтетрахлорпентана в подходящем растворителе (например, ТГФ) и перемешивают при -78°C в течение примерно 90-120 мин, получая целевое соединение iii-D.

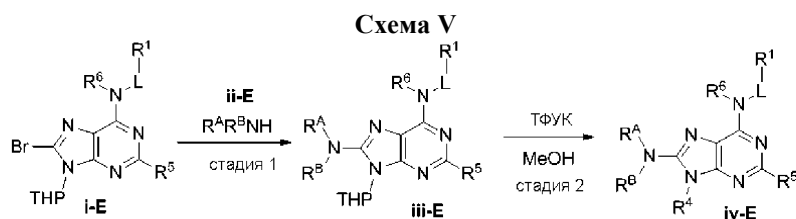
8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин реагирует с надлежащим образом замещенным гетероциклическим, арильным или бензильным амином (например, 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорид, 4-(аминометил)пиридин, 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорид или фурфуриламмин) в присутствии аминового основания (например, триметиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан), с получением целевого соединения iv-D. Соединение iv-D затем реагирует с нужным замещенным алкиловым спиртом в присутствии основания (например, трет-бутоксид калия, гидрид натрия или гидроксид натрия) при температуре примерно 60-90°C с получением целевого соединения v-D.

Наконец, ТНР-защищенный алкоксипурин v-D в подходящем растворителе (например, MeOH) реагирует с избытком сильной кислоты (например, трифторуксусная кислота) при 0°C. После добавления ТФУК реакционную смесь перемешивают и нагревают при температуре примерно от 40 до 55°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевое соединение vi-D. Строение продукта подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

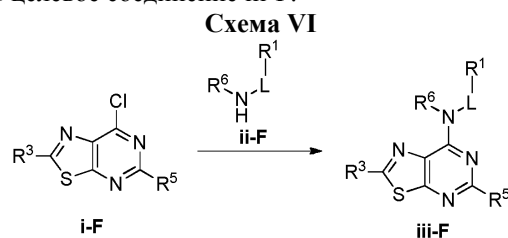
Схема IV



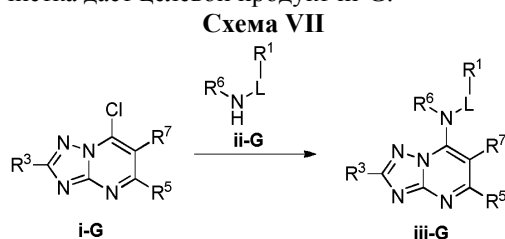
Соединения формулы (I) и формулы (II) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме V. Смесь соединения i-E и выбранного амина ii-E перемешивают при температуре примерно от 40 до 60°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевое соединение iii-E. В раствор ТНР-защищенного аминопурина iii-E в подходящем растворителе (например, MeOH) добавляют избыток сильной кислоты (например, трифторуксусная кислота) при 0°C. После добавления кислоты, реакционную смесь перемешивают и нагревают при температуре примерно 65°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевое соединение iii-E.



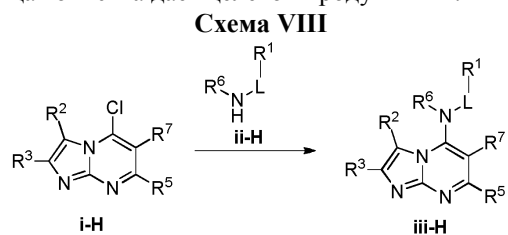
Соединения формулы (I) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме VI. Смесь выбранного хлортриазолопиримидина i-F, выбранного аминотетрагидропиримидинового гетероцикла или надлежащим образом замещенного арильного или бензильного амина ii-F, и аминного основания (например, триметиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивают при комнатной температуре до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевое соединение iii-F.



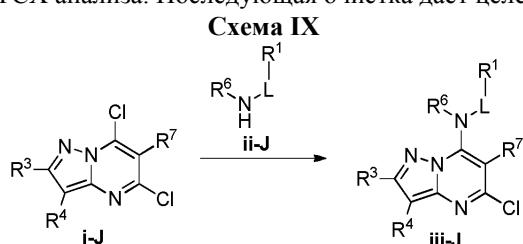
Соединения формулы (I) и формулы (II) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме VII. Смесь выбранного хлортриазолопиримидина i-G, выбранного аминотетрагидропиримидинового гетероцикла или надлежащим образом замещенного арильного или бензильного амина ii-G, и аминного основания (например, триэтиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивают при комнатной температуре до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевой продукт iii-G.



Соединения формулы (I) и формулы (II) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме VIII. Смесь выбранного хлоримидазопиримидина i-H, выбранного аминотетрагидропиримидинового гетероцикла или надлежащим образом замещенного арильного или бензильного амина ii-H, и аминного основания (например, триэтиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивают при температуре примерно 70°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевой продукт iii-H.



Соединения формулы (I) и формулы (II) можно также получить, например, согласно методике, проиллюстрированной на схеме IX. Смесь дихлоримидазопиримидина i-J, выбранного аминотетрагидропиримидинового гетероцикла i-J и аминного основания (например, триметиламин) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан) перемешивают при температуре примерно 55°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Последующая очистка дает целевой продукт iii-J.



Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что описанные в настоящем тексте процессы не являются исключительными способами, которыми могут быть синтезированы описанные в настоящем тексте соединения, и что в синтезе описанных в настоящем тексте соединений может применяться широкий спектр известных синтетических органических реакций. Квалифицированному специалисту в данной области известно, как выбирать и реализовывать подходящие пути синтеза. Подходящие синтетические методы, исходные соединения, промежуточные продукты и финальные продукты можно найти в литературе, включая такие источники, как *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and *Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2* (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

Реакции получения описанных в настоящем тексте соединений можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко подобрать квалифицированный специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители практически не реагируют с исходными соединениями (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при температурах проведения реакций (например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя). Реакции можно проводить в одном растворителе или в смеси, состоящей более чем из одного растворителя. В зависимости от конкретной реакционной стадии, подходящие растворители для конкретной стадии может подобрать квалифицированный специалист в данной области.

Получение описанных в настоящем тексте соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость в постановке и снятии защиты, а также подбор подходящих защитных групп могут быть легко определены квалифицированным специалистом в данной области. Химия защитных групп описана, например, в работе T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Протекание реакций можно отслеживать любым подходящим методом, известным в данной области. Например, образование продукта можно отслеживать спектроскопическими методами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-видимом диапазоне), масс-спектрометрия, или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (LCMS) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Квалифицированный специалист в данной области может очищать полученные соединения различными методами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и хроматографию на нормально-фазном силикагеле.

В различных фрагментах настоящего текста описаны двухвалентно связанные заместители. Предполагается, что каждый двухвалентно связанный заместитель включает как прямую, так и обращенную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R'')_n- включает и -NR(CR'R'')_n-, и -(CR'R'')_nNR-. В тех случаях, когда структура ясно требует связывающей группы, связывающими группами являются переменные Маркуша, перечисленные для такой группы.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, в типичном случае описывает число циклообразующих атомов во фрагменте, где число циклообразующих атомов равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пирозолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

При использовании в настоящем тексте выражение "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. При использовании в настоящем тексте термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен на заместитель. Следует понимать, что возможность замещения у конкретного атома ограничена его валентностью.

Во всех определениях термин "C_{n-m}" означает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и означают число атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и т.п.

При использовании в настоящем тексте термин "C_{n-m} алкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает насыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной, содержащую от n до m атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают (но не ограничиваются только ими) такие химические группы, как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, n-пентил, 3-пентил, n-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2

атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте " C_{n-m} алкенил" означает алкильную группу, содержащую одну или больше двойных углерод-углеродных связей и от n до m атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают (но не ограничиваются только ими) этенил, n -пропенил, изопропенил, n -бутенил, втор-бутенил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте " C_{n-m} алкинил" означает алкильную группу, содержащую одну или больше тройных углерод-углеродных связей и от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают (но не ограничиваются только ими) этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилен", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает двухвалентную алкильную связующую группу, содержащую от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают (но не ограничиваются только ими) этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метил-пропан-1,3-диил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкиленовый фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4, от 2 до 3, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 2 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкокси", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает группу, имеющую формулу $-O$ -алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу (например, n -пропокси и изопропокси), трет-бутоксигруппу и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} арилокси", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает группу, имеющую формулу $-O$ -арил, где арильная группа содержит от n до m атомов углерода. Примеры арилоксигрупп включают фенокси- и нафтилоксигруппу.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкиламино" означает группу, имеющую формулу $-NH$ (алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкоксикарбонил" означает группу, имеющую формулу $-C(O)O$ -алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилкарбонил" означает группу, имеющую формулу $-C(O)$ -алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилкарбониламино" означает группу, имеющую формулу $-NHC(O)$ -алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилсульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-NHS(O)_2$ -алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "аминосульфонил" означает группу, имеющую формулу $-S(O)_2NH_2$.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкиламиносульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-S(O)_2NH$ (алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-S(O)_2N$ (алкил) $_2$, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа содержит, независимо, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "аминосульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-NHS(O)_2NH_2$.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкиламиносульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-NHS(O)_2NH$ (алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино" означает группу, имеющую формулу $-NHS(O)_2N$ (алкил) $_2$, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа содержит, независимо, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "аминокарбониламино", применяемый отдельно или

в комбинации с другими терминами, означает группу, имеющую формулу $-\text{NHC(O)NH}_2$.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкиламинокарбониламино" означает группу, имеющую формулу $-\text{NHC(O)NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино" означает группу, имеющую формулу $-\text{NHC(O)N}(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа содержит, независимо, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилкарбамил" означает группу, имеющую формулу $-\text{C(O)-NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилкарбамоил" означает группу, имеющую формулу $-\text{OC(O)NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "тио" означает группу, имеющую формулу $-\text{SH}$.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилсульфинил" означает группу, имеющую формулу $-\text{S(O)-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} алкилсульфонил" означает группу, имеющую формулу $-\text{S(O)}_2\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "амино" означает группу, имеющую формулу $-\text{NH}_2$.

При использовании в настоящем тексте термин "арил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает ароматическую углеводородную группу, которая может быть моноциклической или полициклической (например, содержащей 2, 3 или 4 сконденсированных кольца).

Термин " C_{n-m} арил" означает арильную группу, содержащую от n до m атомов углерода в цикле. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, антраценил, фененатренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 6 до примерно 20 атомов углерода, от 6 до примерно 15 атомов углерода или от 6 до примерно 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

При использовании в настоящем тексте термин "карбамил" означает группу, имеющую формулу $-\text{C(O)NH}_2$.

При использовании в настоящем тексте термин "карбонил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает $-\text{C(=O)-}$ группу, которую можно также записать как C(O) .

При использовании в настоящем тексте термин "карбамоил" означает группу, имеющую формулу $-\text{OC(O)NH}_2$.

При использовании в настоящем тексте термин "циано- C_{1-3} алкил" означает группу, имеющую формулу $-(\text{C}_{1-3}\text{алкилен})\text{-CN}$.

При использовании в настоящем тексте термин "НО- C_{1-3} алкил" означает группу, имеющую формулу $-(\text{C}_{1-3}\text{алкилен})\text{-OH}$.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)амино" означает группу, имеющую формулу $-\text{N}(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа содержит, независимо, от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4, или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)карбамил" означает группу, имеющую формулу $-\text{C(O)N}(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа содержит, независимо, от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин "ди(C_{n-m} алкил)карбамоил" означает группу, имеющую формулу $-\text{OC(O)N}(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа содержит, независимо, от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте "галоген" означает F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F.

При использовании в настоящем тексте " C_{n-m} галогеналкокси" означает группу, имеющую формулу $-\text{O-галогеналкил}$, содержащую от n до m атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является OSF_3 . В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа только фторированная. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте термин " C_{n-m} галогеналкил", применяемый отдельно или в

комбинации с другими терминами, означает алкильную группу, содержащую от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где "s" это число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа только фторированная. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем тексте "циклоалкил" означает неароматические циклические углеводороды, включая циклизированные алкильные и/или алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 сконденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклообразующих атомов углерода (C_{3-10}). Циклообразующие атомы углерода в циклоалкильной группе могут быть необязательно оксо- или сульфидо-замещенными (например, C(O) или C(S)). Циклоалкильные группы включают также циклоалкилилены. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил или адамантил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит 6-10 циклообразующих атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой адамантил. Также в определение циклоалкила входят фрагменты, которые содержат один или больше ароматических циклов, сконденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая сконденсированный ароматический цикл, может быть присоединена через любой циклообразующий атом, включая циклообразующий атом в приконденсированном ароматическом цикле.

При использовании в настоящем тексте "гетероарил" означает моноциклический или полициклический ароматический гетероцикл, содержащий в цикле по меньшей мере один гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в цикле, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления любой циклообразующий N в гетероарильном фрагменте может являться N-оксидом. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит в кольце 5-10 атомов и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в цикле, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит в кольце 5-6 атомов и 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарильный цикл. 5-Членный гетероарильный цикл представляет собой гетероарил с циклом, содержащим 5 атомов в цикле, где один или больше (например, 1, 2 или 3) атомов в цикле независимо выбраны из N, O и S. Примерами 5-членных гетероариллов являются тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил. 6-Членный гетероарильный цикл представляет собой гетероарил с циклом, содержащим 6 атомов в цикле, где один или больше (например, 1, 2 или 3) атомов в цикле независимо выбраны из N, O и S. Примерами 6-членных гетероариллов являются пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

При использовании в настоящем тексте "гетероциклоалкил" означает неароматические моноциклические или полициклические гетероциклы, содержащие один или больше циклообразующих гетероатомов, выбранных из O, N или S. В понятие "гетероциклоалкил" входят моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он-ил, 1,3-изоксазолидин-2-он-ил, пиарил, тетрагидропиарил, оксетанил, азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, бензазепан и т.п. Циклообразующие атомы углерода и гетероатомы в гетероциклоалкильной группе могут быть необязательно оксо- или сульфидо-замещенными (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, и т.д.). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через циклообразующий атом углерода или циклообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 0-3 двойные связи. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 0-2 двойные связи. Также включены в определение гетероциклоалкила фрагменты, которые содержат один или больше ароматических циклов, приконденсированных (т.е. имеющих общую связь) к циклоалкильному кольцу, например бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой циклообразующий атом, включая циклообразующий атом приконденсированного ароматического цикла. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 4-10, 4-7 или 4-6 атомов в цикле и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и содержит один или больше атомов в цикле в окисленном состоянии.

В некоторых фрагментах текста определения и варианты осуществления относятся к конкретным

циклом (например, фурановому циклу, пиридиновому циклу и т.д.). Если не указано иное, эти циклы могут быть присоединены к любому члену цикла при условии, что не превышает допустимая валентность атома. Например, азетидиновый цикл может быть присоединен по любому положению в цикле, в то время как пиридин-3-ильный цикл присоединен по положению 3.

Термин "соединение" при использовании в настоящем тексте включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Соединения, идентифицированные в настоящем тексте по своему названию или структуре как один конкретный таутомер, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Описанные в настоящем тексте соединения включают также таутомерные формы. Таутомерные формы образуются при миграции одинарной и соседней двойной связи, с одновременной миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные протонированные состояния, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон-енольные пары, пары амид-имидная кислота, лактам-лактим, енамин-имин и аннелированные формы, где протон может занимать два или больше положений в гетероциклической системе, например 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически зафиксированы в одной форме при соответствующем замещении.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться в смеси с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений может включать добавление кислот или оснований, например, для катализа целевой реакции или образования солевых форм, таких как кислотнo-аддитивные соли.

Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты, и они включают (но не ограничиваются только ими) сильные и слабые кислоты. Некоторые частные варианты кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, п-толуолсульфокислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфокислоту, бензолсульфокислоту, трифторуксусную кислоту и азотную кислоту. Примеры слабых кислот включают (но не ограничиваются только ими) уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, пироглутаминовую кислоту, гулоновую кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту. Также включены дикарбоновые кислоты, такие как малоновая, фумаровая и малеиновая кислота.

Примеры оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия и бикарбонат натрия. Некоторые примеры сильных оснований включают (но не ограничиваются только ими) гидроксиды, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где алкоксиды включают соли лития, натрия и калия с метил, этил и т-бутил оксидами; амиды металлов включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламиды металлов включают соли лития, натрия и калия с метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, триметилсилил- и циклогексил-замещенными амидами.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения или их соли находятся в выделенном виде. Под термином "в выделенном виде" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или практически полностью выделено из среды, в которой оно было сформировано или детектировано. Частичное выделение может охватывать, например, композиции, обогащенные описанными в настоящем тексте соединениями. Выделение может охватывать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по весу описанных в настоящем тексте соединений или их солей. Выделение соединений и их солей является рутинной операцией в данной области техники.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура" или "комн. темп." при использовании в настоящем тексте имеют общепринятое в данной области значение и означают в целом температуру, например температуру реакции, которая примерно равна температуре в помещении, в котором проводится реакция, например температуру примерно от 20 примерно до 30°C.

Выражение "фармацевтически приемлемые" применяется в настоящем тексте для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках принятых медицинских представлений, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы и риска.

Настоящее изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем тексте соединений. При использовании в настоящем тексте термин "фармацевтически приемлемые соли" означает производные описанных соединений, в которых материнское соединение модифицировано посредством превращения имеющегося кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются только ими) соли неор-

ганических или органических кислот с основными фрагментами, такими как амины; соли щелочей или органические соли с кислотными фрагментами, такими как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают общеизвестные нетоксичные соли материнского соединения, сформированные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из материнского соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общеизвестными химическими методами. В целом, такие соли можно получить путем реакции указанных соединений в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси этих двух типов растворителей; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в книге Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, и в работе Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). Общеизвестные способы получения солевых форм описаны, например, в книге Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2002.

Способы применения

В настоящем тексте описаны способы лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. При использовании в настоящем тексте термин "субъект" означает любое животное, включая млекопитающих, например мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, коровы, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК.

В настоящем изобретении описан также способ лечения заболевания, связанного с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

В некоторых вариантах описанных в настоящем тексте способов соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-1, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-2, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-3, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-1, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-2, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-3, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. С, или их фармацевтически приемлемых солей.

Примеры заболеваний центральной нервной системы включают (но не ограничиваются только ими) болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), атипичный кистозный фиброз, аутизм, расстройства аутистического спектра, паралич Белла, биполярное расстройство, каталепсия, церебральный паралич, амиотрофия Шарко-Мари-Тута, синдром CHARGE, депрессия, деменция, эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, энцефалит, наследственная дисавтономия (FD), наследственный изолированный дефицит гормона роста II типа (IGHD II), синдром Фрейзера, лобно-височная деменция и болезнь Паркинсона, связанная с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Хантингтона, синдром "запертого внутри", большое депрессивное расстройство, синдром Марфана, менингит, задержка в умственном развитии, болезнь Менкеса (MD), мигрень, рассеянный склероз (MS), мышечная дистрофия (например, мышечная дистрофия Дюшена, мышечная дистрофия Беккера, врожденная мышечная дистрофия Ульриха, асфиксическая торакальная дисплазия, мышечная дистрофия Фукуямы, спинальная мышечная атрофия с нарушением дыхания 1, врожденная мышечная дистрофия 1А, мышечная дистрофия с буллезным эпидермозом, плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия), миопатия (например, миопатия Бетлема, миопатия коллагена VI, миотубулярная миопатия, немалиновая миопатия, проксимальная миопатия и затруднение в приобретении знаний, связанная с десмином миопатия, и врожденная миопатия с очагами), нейрофиброматоз 1 типа (NF1, болезнь фон Реклингхаузена NF; периферический NF), нейрофиброматоз 2 типа (NF2), синдром затылочного рога, болезнь Паркинсона, ретинобластома, синдром Ретта, шизофрения, тропический спастический паралич, синдром Турета и туберозный склероз. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой заболевание из перечисленных в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, выбрано из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (ALS), атипичного кистозного фиброза, аутизма, расстройств аутистического спектра, амиотрофии Шарко-Мари-Тута, синдрома CHARGE, деменции, эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, семейной дизавтономии (FD), наследственного изолированного дефицита гормона роста тип II (IGHD II), синдрома Фрейзера, лобно-височной деменции и болезни Паркинсона, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Хантингтона, синдрома Марфана, задержки в умственном развитии, болезни Менкеса, мышечной дистрофии (например, мышечной дистрофии Дюшена, мышечной дистрофии Беккера, врожденной мышечной дистрофии Ульриха, асфиксической торакальной дисплазии, мышечной дистрофии Фукуямы, спинальной мышечной дистрофии с нарушением дыхания 1, врожденной мышечной дистрофии 1А, мышечной дистрофии с буллезным эпидермозом, плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофии, миопатии (например, миопатии Бетлема, миопатии коллагена VI, миотубулярной миопатии, немалиновой миопатии, проксимальной миопатии и затруднения в приобретении знаний, связанной с десминоидной миопатии и врожденной миопатии с очагами, миотонической дистрофии I типа (DM1), миотонической дистрофии 2 типа (DM2), нейрофиброматоза 1 типа (NF1, болезнь фон Реклингхаузена NF; периферический NF), синдрома затылочного рога, болезни Паркинсона, ретинобластомы, шизофрении и туберозного склероза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой заболевание из перечисленных в табл. 1; например, двусторонняя височно-затылочная полимикрогирия; боковой амиотрофический склероз; амиотрофия Шарко-Мари-Тута; синдром Юниса-Варона; подростковая болезнь Паркинсона 19; подростковая нейродегенерация с накоплением железа в мозге; болезнь Паркинсона 8; аутосомно-рецессивная спастическая паралич 43; перивентрикулярная гетеротопия с микроцефалией; X-сцепленная задержка в умственном развитии 46; синдром Коуча; синдром Жубера 9; синдром Меккеля 6; синдромная X-сцепленная задержка в умственном развитии 15, по типу Кабезаса; синдромная X-сцепленная задержка в умственном развитии, типа Клеза-Йенсена; аутосомно-доминантная задержка в умственном развитии 1; X-сцепленная задержка в умственном развитии, с мозжечковой гипоплазией и отличительным состоянием лица; аутосомно-рецессивная задержка в умственном развитии 42; артрогрипоз; гипокальемический периодический паралич I типа; подверженность злокачественной гипертермии 5; подверженность тиротоксическому периодическому параличу 1; синдром Энгельмана; ранняя детская эпилептическая энцефалопатия; синдром ломкой X-хромосомы; синдром тремора и атаксии; синдром истощения яичников 1; синдром Корнелии де Ланге 5; синдром Вилсона-Тернера; синдром Энгельмана; неонатальная тяжелая энцефалопатия; сцепленная с X-хромосомой задержка в умственном развитии по типу Лубса; сцепленная с X-хромосомой задержка в умственном развитии 13; синдром Ретта; синдром Ретта с сохранением речи; сцепленная с X-хромосомой склонность к аутизму 3; синдром церебрального дефицита креатина 1; аутосомно-доминантная задержка в умственном развитии 5; детская эпилептическая энцефалопатия; эпилепсия; синдром Драве; первичная эритромелалгия; наследственные фебрильные судороги 3В; аутосомно-рецессивная врожденная сенсорная автономная невропатия (BSAN) 2D; сильная пароксизмальная боль/невропатия малых волокон; модификация эпилептической энцефалопатии по синдрому Драве; ранняя детская 4 и 18; дилатационная кардиомиопатия 3В; миопатия Бетлема; торакальная дисплазия в виде коротких ребер 3 с полидактильной кардиомиопатией или без нее, дилатированная, 1X; невропатического типа VI; простой буллезный эпидермолиз с атрезией привратника; простой буллезный эпидермолиз, подтип Огна; синдром Кинга-Денбороу; многостержневая миопатия с наружной офтальмоплегией; врожденное нейромышечное заболевание с однородными волокнами I типа; подверженность злокачественной гипертермии 1; очаговая корковая дисплазия по типу баллонных клеток; лимфангиолейомиоматоз; туберозный склероз-1; соматический лимфангиолейомиоматоз; туберозный склероз-2; акромикрическая дисплазия; восходящая и рассекающая аневризма аорты; наследственная эктопия хрусталика; MASS-синдром; синдром жесткой кожи; аутосомно-доминантный синдром Вейля-Марчезани 2; соматический рак мочевого пузыря; соматическая остеосаркома; ретинобластома; мелкоклеточный рак легких; соматический синдром CHARGE; гипогонадотропный гипогонадизм 5 с потерей или без потери обоняния; и идиопатический сколиоз 3.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, выбрано из семейной дизавтономии и нейрофиброматоза I типа. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой семейную дизавтономию. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой нейрофиброматоз I типа.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связан с одним или более генами, содержащими по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА. В некоторых вариантах осуществления указанные один или более генов, содержащих по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА, связаны с заболеванием центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления указанные один или более генов, содержащих по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА, вы-

браны из группы, приведенной в табл. 1, где все процитированные источники полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

Таблица 1

Название гена человека	Номер в GeneBank для гена человека	Связанные заболевания	Источники
Ингибитор энхансера гена легкой цепи каптабелка В-клеток, белок ассоциированный с киназным комплексом (IKBKAР)	NG_008788.1	Семейная дисавтономия	Anderson et al., Am. J. Hum. Genet. 68: 753-758, 2001; Slangenhaus et al. Am. J., Hum. Genet. 68: 598-605, 2001
SAC домен-содержащая инозитол фосфатаза 3 (FIG4)	NG_007977.1	Полимикрогрия, двусторонняя височнo-затылочная, Боковой амиотрофический склероз 11, Амиотрофия Шарко-Мари-Тута, тип 4J, синдром Юниса-Варона	Chow et al Nature 448: 68-72, 2007; Chow et al., Am. J. Hum. Genet. 84: 85-88, 2009; Campeau et al., Am. J. Hum. Genet. 92: 781-791, 2013; Baulac et al., Neurology 82: 1068-1075, 2014
DNAJ/HSP40 гомолог подсемейство С член 6 (DNAJC6)	NG_033843.1	Болезнь Паркинсона 19, подростковая	Edvardson et al., PLoS One 7: e36458, 2012; Koroglu et al., Parkinsonism Relat. Disord. 19: 320-324, 2013
Белок 45, содержащий WD40 повторности (WDR45)	NG_033004.1	Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5	Haack et al., Am. J. Hum. Genet. 91: 1144-1149, 2012; Saitsu et al., Nature Genet. 45: 445-449, 2013.
Обогащенная лейциновыми повторами киназа 2 (LRRK2)	NG_011709.1	Болезнь Паркинсона 8	Zimprich et al., Neuron 44: 601-607, 2004; Tan et al., Hum. Mutat. 31: 561-568, 2010
Обогащенная лейциновыми повторами и содержащая стерильный альфa-мотив 1 (LRSAM1)	NG_032008.1	Амиотрофия Шарко-Мари-Тута, аксонная, тип 2P	Guernsey et al., PLOS Genet. 6: e1001081, 2010; Nicolaou et al., Europ. J. Hum. Genet. 21: 190-194, 2013
SET-связывающий фактор 2 (SBF2)	NG_008074.1	Амиотрофия Шарко-Мари-Тута, тип 4B2	Senderek et al., Hum. Molec. Genet. 12: 349-356, 2003; Azzedine et al., Am. J. Hum. Genet. 72: 1141-1153, 2003

Открытая рамка считывания 12 хромосомы 10 (C19orf12)	NG_031970.1	Спастическая параплегия 43, аутоcомно-рецессивная; Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 4	Hogarth et al., Neurology 80: 268-275, 2013; Meilleur et al., Neurogenetics 11: 313-318, 2010
Фактор АДФ-рибозилирования фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 2 (брефелдин А-ингибированный) (ARFGEF2)	NG_011490.1	Перивентрикулярная гетеротопия с микроцефалией	Banne et al., J. Med. Genet. 50: 772-775, 2013
RHO фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 6 (ARHGEF6)	NG_008873.1	Задержка в умственном развитии, X-связанная 46	Yntema et al., J. Med. Genet. 35: 801-805, 1998; Kutsche et al., Nature Genet. 26: 247-250, 2000
Содержащий биспиральный и C2 домены белок 2A (CC2D2A)	NG_013035.1	Синдром Коуча; синдром Жубера 9; синдром Меккеля 6	Noor et al., DNA Res. 7: 65-73, 2000; Tallila et al., Am. J. Hum. Genet. 82: 1361-1367, 2008; Doherty et al., J. Med. Genet. 47: 8-21, 2010
Геликазный хромодомен ДНК-связывающего белка 8 (CHD8)	NG_021249.1	Подверженность аутизму	O'Roak et al., Science 338: 1619-1622, 2012
Куллин 4b (CUL4B)	NG_009388.1	Задержка в умственном развитии, X-связанная, синдромная 15 (По типу Кабезаса)	Tarpey et al., Nature Genet. 41: 535-543, 2009
Лизин-специфичная деметилаза 5C (KDM5C)	NG_008085.1	Задержка в умственном развитии, X-связанная, синдромная, типа Клеза-Йенсена	Jensen et al., Am. J. Hum. Genet. 76: 227-236, 2005
Метил-СpG-связывающий домен белка 2 (MBD5)	NG_017003.1	Задержка в умственном развитии, аутоcомная доминантная 1	Wagenstaller et al., Am. J. Hum. Genet. 81: 768-779, 2007

Олигофренин 1 (OPHN1)	NG_008960.1	Задержка в умственном развитии, X-связанная, с мозжечковой гипоплазией и отличительным состоянием лица	Zanni et al., Neurology 65: 1364-1369, 2005
Пост-GPI присоединение к белкам 1 (PGAP1)	NC_000002.12 Range: 196833004.196926995	Задержка в умственном развитии, аутосомно-рецессивная 42	Murakami et al., PLoS Genet. 10: e1004320, 2014
Семейство транспортеров растворенных веществ, ген натрий-водородного ионита, член 9 (SLC9A9)	NG_017077.1	Подверженность аутизму	Morrow et al., Science 321: 218-223, 2008
Семейство транспортеров растворенных веществ 35 (транспортер UDP-N-ацетилглюкозамина) член 3 (SLC35A3)	NG_033857.1	Артрогрипоз, задержка в умственном развитии и судороги	Edvardson et al., J. Med. Genet. 50: 733-739, 2013.
Альфа-субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа (CACNA1S)	NG_009816.1	Гипокалемический периодический паралич, тип 1; Подверженность злокачественной гипертермии 5; подверженность периодическому тиреотоксическому параличу, 1	Ptacek et al., Cell 77: 863-868, 1994; Monnier et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 1316-1325, 1997; Kung et al., J. Clin. Endocr. Metab. 89: 1340-1345, 2004
Циклин-зависимая киназа 5 (CDKL5)	NG_008475.1	Синдром Энгельмана; Эпилептическая энцефалопатия, ранняя детская, 2	Van Esch et al., Am. J. Med. Genet. 143A: 364-369, 2007; Nemos et al., Clin. Genet. 76: 357-371, 2009.

Белок ломкой X-хромосомы, вызывающий задержку в умственном развитии (FMR1)	NG_007529.1	Синдром ломкой X-хромосомы; синдром тремора и атаксии; синдром истощения яичников 1	Devys et al., Nature Genet. 4: 335-340, 1993; Allingham-Hawkins et al., Am. J. Med. Genet. 83: 322-325, 1999; Leehey et al., Arch. Neurol. 60: 117-121, 2003
Гистондеацетилаза 8 (HDAC8)	NG_015851.1	Синдром Корнелии де Ланге 5; синдром Вилсона-Тернера	Harakalova et al., J. Med. Genet. 49: 539-543, 2012; Deardorff et al., Nature 489: 313-317, 2012
Метил-СpG-связывающий белок 2 (MECP2)	NG_007107.2	Синдром Энгельмана; энцефалопатия, тяжелая неонатальная; Задержка в умственном развитии, сцепленная с X-хромосомой, тип Лубса; Задержка в умственном развитии, X-связанная, синдромная 13; синдром Ретта; синдром Ретта, вариант с сохранением речи; подверженность аутизму, X-связанная 3	Wan et al., Hum. Molec. Genet. 10: 1085-1092, 2001; Xiang et al., J. Med. Genet. 37: 250-255, 2000; Meloni et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 982-985, 2000; Watson et al., J. Med. Genet. 38: 224-228, 2001; Carney et al., Pediat. Neurol. 28: 205-211, 2003
Семейство транспортеров растворенных веществ 6 (транспортер нейротрансмиттера креатина), член 8 (SLC6A8)	NG_012016.1	Синдром церебрального дефицита креатина 1	Salomons et al., Am. J. Hum. Genet. 68: 1497-1500, 2001
Синаптический RAS-ГТ Фаза-активирующий белок 1 (SYNGAP1)	NG_016137.1	Задержка в умственном развитии, аутосомная доминантная 5	Hamdan et al., Biol. Psychiat. 69: 898-901, 2011
Геликазный хромодомен ДНК-связывающего белка 2 (CHD2)	NG_012826.1	Эпилептическая энцефалопатия, детская	Carvill et al., Nature Genet. 45: 825-830, 2013

Альфа4- субъединица никотинового рецептора ацетилхолина нейронов (CHRNA4)	NG_011931.1	Эпилепсия, ночная, лобной доли, 1; подверженность никотиновой зависимости	Steinlein et al., Nature Genet. 11: 201-203, 1995; Li et al., Hum. Molec. Genet. 14: 1211-1219, 2005
DEP домен- содержащий белок 5 (DEPDC5)	NG_034067.1	Эпилепсия, наследственная фокальная, с варьирующимися очагами	Dibbens et al., Nature Genet. 45: 546-551, 2013
Гольджи SNAP рецептор комплекс член 2 (GOSR2)	NG_031806.1	Эпилепсия, прогрессирующая мноклоническая 6	Corbett et al., Am. J. Hum. Genet. 88: 657-663, 2011
Глутаматный рецептор, ионотропный, N- метил-D-аспартат, субъединица 2A (GRIN2A)	NG_011812.1	Эпилепсия, очаговая, с нарушением речи и с задержкой или без задержки в умственном развитии	Carvill et al., Nature Genet. 45: 1073-1076, 2013
Натриевый канал, нейрональный тип I, альфа- субъединица (SCN1A)	NG_011906.1	Синдром Драве; Эпилепсия, генерализованная, с фебрильными судорогами, 2 типа; фебрильные судороги, семейные, 3A; Мигрень, семейная гемиплегическая, 3	Baulac et al., Am. J. Hum. Genet. 65: 1078-1085, 1999; Claes et al., Am. J. Hum. Genet. 68: 1327- 1332, 2001; Olumori et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 295: 17-23, 2002

Натриевый канал, потенциал-зависимый, тип 1X, альфа-субъединица (SCN9A)	NG_012798.1	Эпилепсия, генерализованная, с фебрильными судорогами, 7 типа; Эритромелалгия, первичная; Фебрильные судороги, семейные, 3B; Врожденная сенсорная автономная невропатия (ВСАН) 2D, аутосомно-рецессивная; Сильная пароксизмальная боль; Невропатия малых волокон; синдром Драве	Yang et al., J. Med. Genet. 41: 171-174, 2004; Faber et al., Ann. Neurol. 71: 26-39, 2012; Goldberg et al., Clin. Genet. 71: 311-319, 2007; Catterall et al., Neuron 52: 743-749, 2006; Singh et al., PLoS Genet. 5: e1000649, 2009
Синтаксин-связывающийся белок 1 (STXBP1)	NG_016623.1	Эпилептическая энцефалопатия, ранняя детская, 4	Saito et al., Nature Genet. 40: 782-788, 2008
Судорожный порог 2 (SZT2)	NG_029091.1	Эпилептическая энцефалопатия, ранняя детская, 18	Basel-Vanagaite et al., Am. J. Hum. Genet. 93: 524-529, 2013
Дистрофин (DMD)	NG_012232.1	Мышечная дистрофия Беккера; Кардиомиопатия, дилатационная, 3B; Мышечная дистрофия Дюшена	Gurvich et al., Hum. Mutat. 30: 633-640, 2009; Muntoni et al., Am. J. Hum. Genet. 56: 151-157, 1995; Daoud et al., Hum. Molec. Genet. 18: 3779-3794, 2009
Коллаген тип VI, альфа-3 (COL6A3)	NG_008676.1	Миопатия Бетлема; Врожденная мышечная дистрофия Ульриха	Demir et al., Am. J. Hum. Genet. 70: 1446-1458, 2002; Lampe et al., J. Med. Genet. 42: 108-120, 2005
Диненн, цитоплазматическая 2 тяжелая цепочка 1 (DYNC2H1)	NG_016423.1	Торакальная дисплазия в виде коротких ребер 3, с полидактилией или без нее	Dagoneau et al., Am. J. Hum. Genet. 84: 706-711, 2009

Фукутин (FKTN)	NG_008754.1	Кардиомиопатия, дилатационная, 1X; Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (врожденная, аномалиями мозга и глаз), типа A4, B4 и C4	Taniguchi-Ikeda et al., 478: 127-131, 2011
Иммуноглобулин 2 MU-связывающий белок 2 (IGHMBP2)	NG_007976.1	Амиотрофия Шарко-Мари-Тута, аксонная, тип 2S; Нейропатия, дистальная врожденная моторная, тип VI	Grohmann et al., Nature Genet. 29: 75-77, 2001; Cottenie et al., Am. J. Hum. Genet. 95: 590-601, 2014
Ламинин альфа-2 (LAMA2)	NG_008678.1	Мышечная дистрофия, врожденная мерозин-дефицитная; Мышечная дистрофия, врожденная, вследствие частичного дефицита LAMA2	Tezak et al., Hum. Mutat. 21: 103-111, 2003; Oliveira et al., Clin. Genet. 74: 502-512, 2008
Миотубуларин 1 (MTM1)	NG_008199.1	Миотубулярная миопатия, X-соединенная	Tanner et al., Hum. Mutat. 11: 62-68, 1998
Небулин (NEB)	NG_009382.2	Немалиновая миопатия 2, аутосомно-рецессивная	Donner et al., Europ. J. Hum. Genet. 12: 744-751, 2004; Lehtokari et al., Hum. Mutat. 27: 946-956, 2006
Плектин (PLEC)	NG_012492.1	Простой буллезный эпидермолиз с атрезией привратника; Простой буллезный эпидермолиз, подтип Огна; Мышечная дистрофия с буллезным эпидермозом простая; Мышечная дистрофия, плечевого пояса, тип 2Q	Pulkkinen et al., Hum. Molec. Genet. 5: 1539-1546, 1996; Pfindner et al., J. Invest. Derm. 124: 111-115, 2005
Митохондриальный белок поглощения кальция 1 (MICU1)	NG_033179.1	Миопатия с экстрапирамидными сигналами	Logan et al., Nature Genet. 46: 188-193, 2014

Поддержание структуры белка 1, содержащего гибкий шарнир (SMCHD1)	NG_031972.1	Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия 2, дигенная	Lemmers et al., Nature Genet. 44: 1370-1374, 2012
Десмин (DES)	NG_008043.1	Мышечная дистрофия, плечевой пояс, тип 2R; Кардиомиопатия, дилатированная, II; Миопатия, миофибрициллярный, I; Скапулоперонеальный синдром, нейрогенный, по типу Кайзера	Dalakas et al., New Eng. J. Med. 342: 770-780, 2000; Li et al., Circulation 100: 461-464, 1999; Walter et al., Brain 130: 1485-1496, 2007; Cetin et al., J. Med. Genet. 50: 437-443, 2013
Рецептор рианодина 1 (RYR1)	NG_008866.1	Болезнь центрального стержня; синдром Кинга-Денбору; Многостержневая миопатия с наружной офтальмоплегией; Нейромышечное заболевание, врожденное, с однородными волокнами I типа; Подверженность злокачественной гипертермии I	Sambuughin et al., Am. J. Hum. Genet. 69: 204-208, 2001; Tilgen et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2879-2887, 2001; Monnier et al., Hum. Molec. Genet. 12: 1171-1178, 2003; D'Arcy et al., Neurology 71: 776-777, 2008
Хамартин (TSC1)	NG_012386.1	Очаговая корковая дисплазия, по типу баллонных клеток Тейлора; Лимфангиолейомиоматоз; Туберозный склероз-1	Iyer et al., Science 338: 222, 2012; Becker et al., Ann. Neurol. 52: 29-37, 2002; Jones et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2155-2161, 1997
Туберин (TSC2)	NG_005895.1	Лимфангиолейомиоматоз, соматический; Туберозный склероз-2	Carbonara et al., Genes Chromosomes Cancer 15: 18-25, 1996; Carsillo et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 97: 6085-6090, 2000

Фибриллин 1 (FBN1)	NG_008805.2	Акримикрическая дисплазия; Аневризма аорты, восходящая и рассекающая; Эктопия хрусталика, наследственная; Синдром Марфана; MASS-синдром; Синдром жесткой кожи; Синдром Вейля-Марчезани 2, доминантный	Dietz et al., Nature 352: 337-339, 1991; Faivre et al., J. Med. Genet. 40: 34-36, 2003; Loeys et al., Sci. Transl. Med. 2: 23ra20, 2010; Le Goff et al., Am. J. Hum. Genet. 89: 7-14, 2011
Ретинобластома 1 (RB1)	NG_009009.1	Рак мочевого пузыря, соматический; Остеосаркома, соматическая; Ретинобластома; Ретинобластома, трехсторонняя; Мелкоклеточный рак легких, соматический	Yandell et al., New Eng. J. Med. 321: 1689-1695, 1989; Harbour et al., Science 241: 353-357, 1988
Геликазный хромодомен ДНК-связывающего белка 7 (CHD7)	NG_007009.1	Синдром Charge; Гипогонадотропный гипогонадизм 5 с потерей или без потери обоняния; Сколиоз, идиопатический 3	Lalani et al., Am. J. Hum. Genet. 78: 303-314, 2006; Kim et al., Am. J. Hum. Genet. 83: 511-519, 2008; Gao et al., Am. J. Hum. Genet. 80: 957-965, 2007; Felix et al., Am. J. Med. Genet. 140A: 2110-2114, 2006; Pleasance et al., Nature 463: 184-190, 2010

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связаны с одним или более генами, выбранными из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько дефектов сплайсинга мРНК связаны с одним или более генами, выбранными из группы, приведенной в табл. 1; в некоторых вариантах осуществления дефект сплайсинга мРНК вызывает заболевание из числа приведенных в табл. 1 или вносит вклад в его развитие.

В настоящем изобретении описан также способ улучшения сплайсинга мРНК гена, например, в клетке или у субъекта, например в клетке или у субъекта, имеющих дефект сплайсинга мРНК, например генетическую мутацию, связанную с дефектом сплайсинга мРНК, или заболевание, связанное с дефектом сплайсинга мРНК. В некоторых вариантах осуществления ген содержит по меньшей мере один экзон, содержащий последовательность нуклеотидов САА. В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК гена включает контакт гена (например, в клетке или у субъекта, экспрессирующего ген) с описанным в настоящем тексте соединением (например, соединением формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК гена включает контакт гена (например, в клетке, экспрессирующей ген), выбранного из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD7, с описанным в настоящем тексте соединением (например, соединением формулы (I)); в некоторых вариантах осуществления клетка имеет дефект сплайсинга мРНК в процессе транскрипции гена, например клетка имеет мутацию, которая вызывает дефект сплайсинга мРНК в процессе транскрипции гена. В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК гена включает включение экзона (например, где дефект

сплайсинга мРНК приводит к ошибочному исключению экзона по сравнению с клеткой или мРНК дикого типа).

В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК гена включает улучшение включения экзона, где указанный ген выбран из группы, состоящей из BMP2K, ABI2, IKBKAP, FIG4, DNAJC6, WDR45, LRRK2, LRSAM1, SBF2, C19orf12, ARFGEF2, ARHGEF6, CC2D2A, CHD8, CUL4B, KDM5C, MBD5, OPHN1, PGAP1, SLC9A9, SLC35A3, CACNA1S, CDKL5, FMR1, HDAC8, MECP2, SLC6A8, SYNGAP1, CHD2, CHRNA4, DEPDC5, GOSR2, GRIN2A, SCN1A, SCN9A, STXBP1, SZT2, DMD, COL6A3, DYNC2H1, FKTN, IGHMBP2, LAMA2, MTM1, NEB, PLEC, MICU1, SMCHD1, DES, RYR1, TSC1, TSC2, FBN1, RB1 и CHD. В некоторых вариантах осуществления способ улучшения сплайсинга мРНК гена включает улучшение включения экзона, где указанный ген выбран из группы, приведенной в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления контакт с геном осуществляется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления контакт с геном осуществляется *in vivo*, например, у субъекта, имеющего заболевание, описанное в настоящем тексте и/или перечисленное в табл. 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения (т.е. соединения формулы (I)) для применения в описанных в настоящем изобретении способах может применяться в комбинации с одним или более соединениями, описанными в настоящем тексте.

При использовании в настоящем тексте выражение "E_C" означает концентрацию соединения, при которой достигается максимальная эффективность кинетина (200 мкМ).

При использовании в настоящем тексте выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество действующего вещества или фармацевтического агента, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке. В некоторых вариантах осуществления дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту или индивидууму составляет от примерно 1 мг до примерно 2 г, от примерно 1 до примерно 1000 мг, от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 100 мг, от примерно 1 до 50 мг или от примерно 50 до примерно 500 мг.

При использовании в настоящем тексте термин "лечение" или "лечить" означает одно или больше из следующих: (1) профилактика заболевания; например профилактика заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но пока еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания; (2) подавление заболевания; например подавление заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. остановка дальнейшего развития патологии или симптоматики); и (3) смягчение заболевания; например смягчение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. реверсия патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания или уменьшение или облегчение одного или больше симптомов заболевания.

В настоящем изобретении описаны также способы увеличения экспрессии белка ИКАР у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем тексте соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). Например, такие способы включают увеличение экспрессии белка ИКАР в образцах плазмы крови пациента. В настоящем изобретении описаны также способы увеличения среднего процента экспрессии белка ИКАР у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

В настоящем изобретении описаны также способы увеличения экспрессии белка ИКАР в клетке (например, *ex vivo* или *in vivo*), где указанный способ включает контакт клетки с терапевтически эффективным количеством описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления указанный способ представляет собой *in vitro* способ. В некоторых вариантах осуществления указанный способ представляет собой *in vivo* способ. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка ИКАР увеличивают в клетке, выбранной из группы, состоящей из клеток легкого, мышечных клеток, клеток печени, клеток сердца, клеток мозга, клеток почек и нервных клеток (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва), или из любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка ИКАР увеличивают в плазме крови.

В настоящем изобретении описаны также способы повышения концентрации белка ИКАР у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем тексте соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). Например, такие способы включают повышение концентрации белка ИКАР в образцах плазмы крови пациента. В настоящем изобретении описаны также способы увеличения среднего процента экспрессии белка ИКАР у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ

включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

В настоящем изобретении описаны также способы повышения концентрации белка ИКАР в клетке (например, *ex vivo* или *in vivo*), где указанный способ включает контакт клетки с терапевтически эффективным количеством описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления указанный способ представляет собой *in vitro* способ. В некоторых вариантах осуществления указанный способ представляет собой *in vivo* способ. В некоторых вариантах осуществления концентрацию белка ИКАР повышают в клетке, выбранной из группы, состоящей из клеток легкого, мышечных клеток, клеток печени, клеток сердца, клеток мозга, клеток почек и нервных клеток (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или из любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления концентрацию белка ИКАР повышают в плазме крови.

В настоящем изобретении описаны также способы повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем тексте соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли). Например, такие способы включают повышение концентрации WT ИКВКАР мРНК в образцах плазмы крови пациента. В настоящем изобретении также описаны способы повышения среднего процента включения экзона (т.е. процента корректного сплайсинга WT ИКВКАР мРНК) у нуждающихся в таком лечении пациентов, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления концентрацию WT ИКВКАР мРНК можно измерять в плазме крови, например в образцах крови пациента, взятых до введения описанного в настоящем тексте соединения, и в образцах крови пациента, взятых после введения описанного в настоящем тексте соединения. В некоторых вариантах осуществления образцы крови пациента, взятые после введения описанного в настоящем тексте соединения, берут через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 21, 28 и/или 30 дней после введения описанного в настоящем тексте соединения. См., например, F.B. Axelrod et al., *Pediatr. Res.* (2011), 70(5):480-483; и R.S. Shetty et al., *Human Molecular Genetics*, (2011), 20(21):4093-4101, оба документа включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В настоящем изобретении описан также способ повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК в клетке, включающий контакт клетки с терапевтически эффективным количеством описанного в настоящем изобретении соединения (т.е. соединения формулы (I)). Концентрация WT ИКВКАР мРНК в клетках повышается относительно клеток субъекта, в которые не вводилось описанное в настоящем тексте соединение. Способ повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК в клетке можно реализовать путем контакта клетки с описанным в настоящем тексте соединением (т.е. соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью) *in vitro*, тем самым увеличивая концентрацию WT ИКВКАР мРНК в клетке *in vitro*. Области применения такого *in vitro* способа повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК включают (но не ограничиваются только ими) применение в скрининговом исследовании (например, где описанное в настоящем тексте соединение применяется в качестве положительного контроля или стандарта сравнения для соединения или соединений с неизвестной активностью или потенциалом для повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК). В некоторых вариантах осуществления концентрацию WT ИКВКАР мРНК повышают в клетке, выбранной из группы, состоящей из клеток легкого, мышечных клеток, клеток печени, клеток сердца, клеток мозга, клеток почек и нервных клеток (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или из любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления концентрацию WT ИКВКАР мРНК повышают в плазме крови.

Способ повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК в клетке можно реализовать путем контакта клетки (например, клетки легкого, мышечной клетки, клетки печени, клетки сердца, клетки мозга, клетки почек или нервной клетки) с описанным в настоящем тексте соединением (т.е. соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью) *in vivo*, тем самым увеличивая концентрацию WT ИКВКАР мРНК у субъекта *in vivo*. Такой контакт осуществляют путем обеспечения присутствия описанного в настоящем тексте соединения или его фармацевтически приемлемой соли в субъекте в количестве, эффективном для достижения увеличения концентрации WT ИКВКАР мРНК. Это можно обеспечить, например, путем введения субъекту эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Области применения такого *in vivo* способа повышения концентрации WT ИКВКАР мРНК включают (но не ограничиваются только ими) применение в способах лечения заболевания или состояния, при которых повышение концентрации WT ИКВКАР мРНК оказывает благотворный эффект. В некоторых вариантах осуществления концентрацию WT ИКВКАР мРНК повышают в клетке, выбранной из группы, состоящей из клеток легкого, мышечных клеток, клеток печени, клеток сердца, клеток мозга, клеток почек и нервных клеток (например, клетки седалищного нерва или клетки тройничного нерва) или из любых их комбинаций, например, у пациента, страдающего от заболевания или состояния, указанного в настоящем тексте (например, семейная дисавтономия или нейрофиброматоз 1 типа). Данный способ предпочтительно реализовывают путем введения

эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему семейной дизавтономией или нейрофиброматозом I типа.

Комбинированная терапия.

В некоторых вариантах осуществления одно или больше из описанных в настоящем тексте соединений можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительный фармацевтический агент представляет собой описанное в настоящем тексте соединение (например, соединение формулы (I)).

Другие примеры подходящих дополнительных фармацевтических агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения указанных в настоящем тексте заболеваний включают (но не ограничиваются только ими) антиоксиданты, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты или другие агенты, такие как терапевтические антитела. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтическим агентом для лечения семейной дизавтономии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный фармацевтический агент представляет собой фосфатидилсерин.

Фармацевтические композиции и препараты.

При использовании в качестве фармацевтических средств описанные в настоящем тексте соединения можно вводить в форме фармацевтических композиций; таким образом, описанные в настоящем изобретении способы могут включать введение фармацевтических композиций. Такие композиции можно получить описанными в настоящем тексте или в других источниках способами, и их можно вводить различными способами, в зависимости от того, какое лечение - местное или системное - выбрано, и в зависимости от подвергающейся лечению области. Введение может быть ингаляционным (например, путем ингаляции или вдыхания порошков или аэрозолей, включая применение ингалятора; внутритрахеальным или интраназальным способом), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение может включать (но не ограничивается только ими) внутривенные, внутриаартериальные, подкожные, интраперитонеальные, внутримышечные инъекции или инфузии или внутрочерепное (например, интра-текальное, внутриглазное или интравентрикулярное) введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократного введения болюса или, например, посредством насоса для непрерывной перфузии. Общеупотребимые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения подходят для перорального и парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения подходят для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения подходят для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения подходят для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте соединения подходят для чрескожного введения (например, введение с помощью пластыря или микроигл). Фармацевтические композиции для наружного введения могут включать чрескожные пластыри (например, обычные или электростимулируемые), мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Общеупотребимые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Описаны также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве действующего вещества описанное в настоящем тексте соединение (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). При изготовлении описанных в настоящем тексте композиций обычно действующее вещество смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или вводят в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое служит носителем или средой для действующего вещества. Таким образом, композиция может иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры вспомогательных веществ включают (но не ограничиваются только ими) лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, смолу акации, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовую камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно содержать (не ограничиваясь только ими) лубриканты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие, эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; ароматизаторы или их комбинации.

Действующее вещество может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и обычно при-

сутствует в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество вводимого соединения и режим введения обычно определяются лечащим врачом в соответствии с обстоятельствами, включая болезнь, подвергающуюся лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, вес и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов у пациента и т.д.

Наборы.

В настоящем изобретении описаны также наборы, включающие описанное в настоящем тексте соединение, более конкретно - соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления набор может включать одну или более систем доставки, например, для описанного в настоящем тексте соединения или его фармацевтически приемлемой соли и рекомендации по применению набора (например, инструкции по лечению пациента). В некоторых вариантах осуществления набор может включать описанное в настоящем тексте соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и один или больше описанных в настоящем тексте вспомогательных агентов.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-1, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-2, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. А-3, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-2, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. В-3, или из их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы соединений, приведенных в табл. С, или из их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления набор может включать одно или больше соединений или дополнительных фармацевтических агентов, описанных в настоящем тексте, или их фармацевтически приемлемую соль и этикетку, которая указывает, что содержимое предназначено для введения субъекту, обладающему стандартной устойчивостью к используемому действующему веществу или вспомогательному веществу, для лечения семейной дизавтономии или нейрофиброматоза 1 типа. В некоторых вариантах осуществления дополнительный фармацевтический агент представляет собой фосфатидилсерин. В другом варианте осуществления набор может включать описанное в настоящем тексте соединение или его фармацевтически приемлемую соль и этикетку, которая указывает, что содержимое предназначено для введения субъекту, у которого в клетках наблюдается нарушенный WT IKBKAP мРНК сплайсинг. В другом варианте осуществления набор может включать одно или больше описанных в настоящем тексте соединений или дополнительных фармацевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль и этикетку, которая указывает, что содержимое предназначено для введения субъекту, имеющему заболевание центральной нервной системы, являющееся результатом нарушенного сплайсинга мРНК. В другом варианте осуществления набор может включать одно или больше описанных в настоящем тексте соединений или дополнительных фармацевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль и этикетку, которая указывает, что содержимое предназначено для введения субъекту, имеющему семейную дизавтономию или нейрофиброматоз 1 типа. В некоторых вариантах осуществления набор может включать одно или больше описанных в настоящем тексте соединений или дополнительных фармацевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль и этикетку, которая указывает, что содержимое предназначено для введения с одним или более описанными в настоящем тексте дополнительными фармацевтическими агентами.

Примеры

Настоящее изобретение далее описано с привлечением примеров, которые не ограничивают объем настоящего изобретения, очерченный в формуле изобретения.

Общие методы.

Все реакции проводились в сухой атмосфере азота, если не указано иное. Указанные температуры реакций относятся к температуре бани, в которой проводится реакция, а комнатная температура составляет 25°C. Доступные из коммерческих источников реагенты и безводные растворители использовали без дополнительной очистки и не проводилось работ по дополнительной очистке или сушке данных компонентов. Удаление растворителей при пониженном давлении проводили на роторном испарителе Buchi при давлении примерно 28 мм рт.ст. с помощью вакуумного насоса Teflon-linked KNF. Тонкослойную хроматографию проводили с применением пластинок размером 1"×3" AnalTech No. 02521, покрытых силикагелем с флуоресцентным индикатором. Проявление ТСХ пластин осуществляли при наблюдении под УФ-светом с короткой длиной волны (лампа 254 нм), либо в 10% растворе фосфомолибденовой кислоты в этаноле, либо в парах йода. Препаративную тонкослойную хроматографию осуществляли с помощью препаративных ТСХ пластин Analtech, 20×20 см, 1000 мкм.

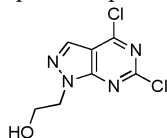
Колоночную флэш-хроматографию проводили с применением Teledyne Isco CombiFlash Companion

Unit с силикагелевыми колонками RediSep®Rf. При необходимости продукты очищали методом обращенно-фазной хроматографии с применением Teledyne Isco CombiFlash Companion Unit с обращенно-фазной колонкой RediSep®Gold C18. Спектры протонного ЯМР регистрировали на спектрометре ЯМР Bruker с рабочей частотой 300 МГц или ЯМР Bruker с рабочей частотой 500 МГц, значения химических сдвигов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах, со следующими обозначениями мультиплетности: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; дд, дублет дублетов; м, мультиплет; ушир, уширенный. Тетраметилсилан применялся в качестве внутреннего стандарта. Значения температур плавления нескорректированы, их регистрировали на приборе для определения температуры плавления MEL-TEMP. Анализ методом масс-спектрометрии проводили в режиме регистрации положительно заряженных ионов при ионизации методом электроспрея (ESI) на квадрупольном масс-спектрометре Varian ProStar LC-MS 1200L. Анализ чистоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили на ВЭЖХ системе Varian Pro Star с бинарной системой растворителей А и В при градиентном элюировании [А, H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУК); В, CH₃CN с 0,1% ТФУК] и скорости потока = 1 мл/мин, с УФ-детектированием при 254 нм. Все конечные соединения очищали до степени чистоты $\geq 95\%$ на ВЭЖХ системе Varian Pro Star, применяя следующие методы:

А) Phenomenex Luna C18(2) колонка (4,60×250 мм); подвижная фаза, А = H₂O с 0,1% ТФУК, и В = CH₃CN с 0,1% ТФУК; градиент: 10-100% В (0,0-20,0 мин); УФ-детектирование при 254 нм.

В) Phenomenex Luna C18(2) колонка (4,60×250 мм); подвижная фаза, А = H₂O с 0,1% ТФУК, и В = CH₃CN с 0,1% ТФУК; градиент: 10-95% В (0,0-10,0 мин); удерживание 95% В (6,0 мин); УФ-детектирование при 254 нм.

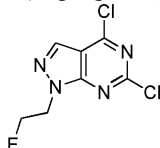
Промежуточный продукт 1. 2-(4,6-Дихлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этанол



В раствор 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбоксальдегида (414 мг, 1,96 ммоль) в EtOH (14 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор (2-гидроксиэтил)гидразина (0,15 мл, 2,2 ммоль) и ТЭА (0,57 мл, 4,1 ммоль) в EtOH (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до 0°C при перемешивании в течение дополнительных 30 мин и затем 2н. раствор HCl добавляли по каплям до pH 6. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc в гексане), получая целевое соединение (262 мг, 57%),

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.57 (с, 1H), 4.87 (т, J=5.4 Гц, 1H), 4.48-4.43 (м, 2H), 3.87-3.80 (м, 2H).

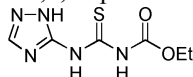
Промежуточный продукт 2. 4,6-Дихлор-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин



В раствор 2-(4,6-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этанола (100,4 мг, 0,431 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при -78°C по каплям добавляли Деохо-Fluor (0,09 мл, 0,49 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 30 мин, затем добавляли воду (5 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (3 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% метанола в ДХМ), получая целевое соединение (18,3 мг, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.63 (с, 1H), 4.95 (т, J=4.4 Гц, 1H), 4.82-4.75 (м, 2H), 4.73-4.69 (м, 2H).

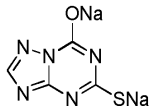
Промежуточный продукт 3. Этил N-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)карбамотионил)карбамат



В раствор 3-амино-1,2,4-триазола (521 мг, 6,20 ммоль) в ДМФА (7 мл) при 10°C по каплям добавляли этоксикарбонил изотиоцианат (0,70 мл, 6,19 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании на 16 ч. Добавляли воду (75 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение (960 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.99 (ушир.с, 1H), 12.10-11.71 (ушир.д, 1H), 11.45 (ушир.с, 1H), 8.53 (с, 1H), 4.27-4.16 (м, 2H), 1.25 (т, J=7.1 Гц, 3H).

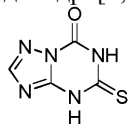
Промежуточный продукт 4. Динатрия 5-сульфидо[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-олят



В раствор этил N-((1Н-1,2,4-триазол-5-ил)карбамотионил)карбамата (960 мг, 4,46 ммоль) в EtOH (18 мл) добавляли водный раствор NaOH (2н., 5,0 мл, 10 ммоль), нагревали до кипения на 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший твердый осадок отфильтровывали через стеклянный фильтр и промывали холодным EtOH (2×20 мл), после чего сушили в вакууме при 60°C в течение 1 ч, получая целевое соединение (913 мг, 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.57 (с, 1H).

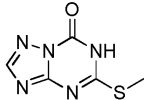
Промежуточный продукт 5. 5-Тиоксо-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(4H)-он



В раствор 5-сульфидо-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-олята динатрия (721 мг, 3,38 ммоль) в воде (21 мл) добавляли водный раствор HCl (2н., 7 мл, 14 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Выпавший твердый осадок отфильтровывали через стеклянный фильтр, сушили в вакууме при 60°C в течение 1 ч, получая целевое соединение (480 мг, 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.23 (ушир.с, 1H), 13.04 (ушир.с, 1H), 8.17 (с, 1H).

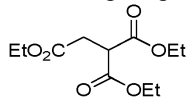
Промежуточный продукт 6. 5-(Метилтио)[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(6H)-он



В раствор 5-тиоксо-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(4H)-она (149 мг, 0,881 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) добавляли раствор метоксида натрия (0,5 М раствор в метаноле, 1,85 мл, 0,925 ммоль) и перемешивали в течение 2 мин. Добавляли раствор подметана (1,0 М в ТГФ, 0,92 мл, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе, остаток сублимировали в воде (5 мл) и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали дополнительным количеством воды (5 мл) и сушили в вакууме при 60°C в течение 1 ч, получая целевое соединение (80,5 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.40 (ушир.с, 1H), 8.31 (с, 1H), 2.57 (с, 3H).

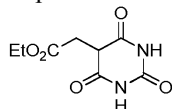
Промежуточный продукт 7. Триэтил этан-1,1,2-трикарбоксилат



Диэтил малонат (20 мл, 132 ммоль) добавляли по каплям в этанольный раствор этиоксида натрия (21 вес.%, примерно 2,65 М, 50 мл, 133 ммоль) в EtOH (80 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Этил хлорацетат (14 мл, 131 ммоль) добавляли по каплям, смесь кипятили 3,25 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Все летучие компоненты удаляли упариванием на роторном испарителе, остаток разделяли между EtOAc (400 мл) и водой (300 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение (30, г, 94% выход неочищенного продукта) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.25-4.14 (м, 6H), 3.83 (т, J=7.3 Гц, 1H), 2.92 (д, J=7.4 Гц, 2H), 1.31-1.23 (м, 9H).

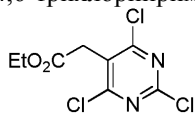
Промежуточный продукт 8. Этил 2-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)ацетат



Смесь триэтил этан-1,1,2-трикарбоксилата (30,5 г, 124 ммоль), мочевины (7,44 г, 124 ммоль) и этанольного раствора этиоксида натрия (21 вес.%, примерно 2.65 М, 73 мл, 194 ммоль) в EtOH (180 мл) кипятили 17 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Все летучие компоненты удаляли упариванием на роторном испарителе и добавляли воду (400 мл). Добавляли водный 2н. раствор HCl, доводя раствор до pH 3, и смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение (8,0 г, 30%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.28 (ушир.с, 1H), 8.18 (ушир.с, 1H), 4.80 (ушир.с, 1H), 4.18-4.08 (м, 2H), 1.30-1.25 (м, 3H).

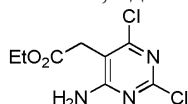
Промежуточный продукт 9. Этил 2-(2,4,6-трихлорпиримидин-5-ил)ацетат



Смесь этил 2-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)ацетата (8,0 г, 37,4 ммоль) и DIPEA (10 мл, 57 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (50 мл) кипятили 3 ч, затем осторожно выливали в ледяную воду (500 г) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли карбонат калия, доводя pH до 3 и смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% EtOAc в гексане), получая целевое соединение (3,20 г, 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4.23 (кв, J=7.1 Гц, 2H), 3.94 (с, 2H), 1.29 (т, J=7.1 Гц, 3H).

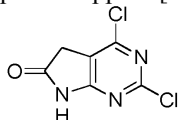
Промежуточный продукт 10. Этил 2-(4-амино-2,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетат



В раствор этил 2-(2,4,6-трихлорпиримидин-5-ил)ацетата (880 мг, 3,27 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли азид натрия (213 мг, 3,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой остаток (1,02 г, количеств.) растворяли в ТГФ (7 мл) и воде (3,5 мл), затем добавляли раствор триметилфосфина (1,0 М в ТГФ, 3,5 мл, 3,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 20 ч. Добавляли EtOAc (75 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-80% EtOAc в гексане), получая целевое соединение (517 мг, 64% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5.73 (ушир.с, 2H), 4.20 (кв, J=7.1 Гц, 2H), 3.66 (с, 2H), 1.29 (т, J=7.1 Гц, 3H).

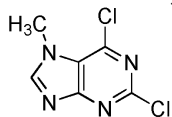
Промежуточный продукт 11. 2,4-Дихлор-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7H)-он



В раствор этил 2-(4-амино-2,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетата (197 мг, 0,788 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 70 мг, 1,75 ммоль) и перемешивали в течение 40 мин. Добавляли водный раствор хлорида лития (5%-ный раствор, 40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% метанола в ДХМ), получая целевое соединение (46 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12.02 (ушир.с, 1H), 3.65 (с, 2H).

Промежуточный продукт 12. 2,6-Дихлор-7-метил-7H-пурин



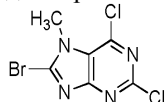
В раствор 2,6-дихлор-7H-пурина (1,05 г, 5,56 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (60% в минеральном масле, 525 мг, 13,1 ммоль) в один прием и после перемешивания в течение 30 мин при 0°C добавляли йодметан (0,38 мл, 6,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре 16 ч. После этого реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc в CH₂Cl₂), получая изомеры 2,6-дихлор-9-метил-9H-пурин (491 мг, 43%) и 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурин (312 мг, 28%).

ESI MS (M+H) 203;

2,6-дихлор-9-метил-9H-пурин: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.69 (с, 1H), 3.83 (с, 3H);

2,6-дихлор-7-метил-7H-пурин: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (с, 1H), 4.07 (с, 3H).

Промежуточный продукт 13. 8-Бром-2,6-дихлор-7-метил-7H-пурин



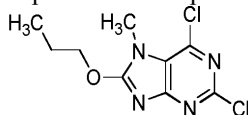
Суспензию 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурина (250 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и затем добавляли LDA (2,0 М раствор в смеси ТГФ/гептан/этилбензол, 1,80 мл,

3,60 ммоль), получая темный раствор, который перемешивали в течение 15 мин. После этого добавляли раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорпентана (1,20 г, 3.69 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и затем смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-3% MeOH в CH_2Cl_2), получая 8-бром-2,6-дихлор-7-метил-7Н-пурин (135 мг, 39%).

ESI MS (M+H) 281;

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 4.02 (с, 3H).

Промежуточный продукт 14. 2,6-Дихлор-7-метил-8-пропокси-7Н-пурин

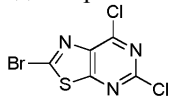


Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 20 мг, 0,50 ммоль) осторожно добавляли в н-пропанол (35 мг, 0,58 ммоль), получая раствор, который добавляли в раствор 8-бром-2,6-дихлор-7-метил-7Н-пурина (125 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1,5 ч. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% EtOAc в CH_2Cl_2), получая 2,6-дихлор-7-метил-8-пропокси-7Н-пурин (68 мг, 59%).

ESI MS (M+H) 261;

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 4.58 (т, $J=6.5$ Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 1.87-1.81 (м, 2H), 1.01 (т, $J=7.4$ Гц, 3H).

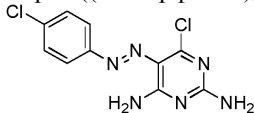
Промежуточный продукт 15. 2-Бром-5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидин



Раствор 5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидина (180 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (8 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C . Медленно добавляли LDA (2,0 М раствор в смеси ТГФ/гептан/этилбензол, 1,30 мл, 2,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. После этого добавляли раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорпентана (850 мг, 2.61 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% EtOAc , гексан), получая 2-бром-5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидин (134 мг, 54%).

ESI MS (M+H) 284.

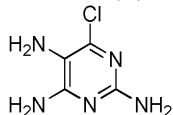
Промежуточный продукт 16. (E)-6-Хлор-5-((4-хлорфенил)дiazенил)пиримидин-2,4-диамин



В суспензию 4-хлоранилина (1,28 г, 10 ммоль) в воде (9 мл) добавляли концентрированную HCl (2,75 мл, 33 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор NaNO_2 (725 мг, 10,5 ммоль) в воде (9 мл) добавляли по каплям при 0°C , получая прозрачный раствор. В отдельной колбе уксусную кислоту (45 мл, 81 ммоль) и NaOAc (18 г, 216 ммоль) добавляли в суспензию 6-хлорпиримидин-2,4-диамина (1,3 г, 9 ммоль) в воде (45 мл). Затем описанный выше прозрачный раствор прикапывали в полученную суспензию, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Выпавший твердый осадок отделяли фильтрованием, получая целевое соединение (3 г, >100%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9.26 (с, 1H), 8.17 (с, 1H), 7.81 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.54 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.34 (ушир.с, 2H).

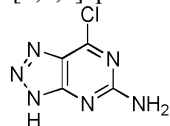
Промежуточный продукт 17. 6-Хлорпиримидин-2,4,5-триамин



В суспензию (E)-6-хлор-5-((4-хлорфенил)дiazенил)пиримидин-2,4-диамина (2,2 г, 7 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли уксусную кислоту (10 мл), затем цинковую пыль (3,3 г, 50 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% 90:9:1 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$ в Cl_2Cl_2), получая целевое соединение (300 мг, 27%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 6.33 (с, 2H), 5.48 (с, 2H), 3.88 (с, 2H).

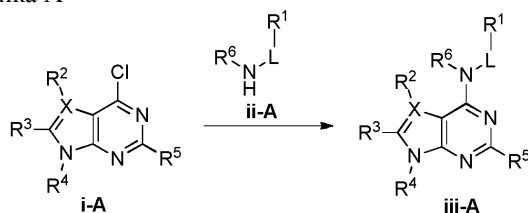
Промежуточный продукт 18. 7-Хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин



В раствор 6-хлорпиримидин-2,4,5-триамина (290 мг, 1,8 ммоль) в воде (25 мл) и уксусной кислоте (6 мл) добавляли раствор NaNO_2 (150 мг, 2,16 ммоль) в воде (3 мл) при 0°C . После 1 ч при 0°C выпавший твердый осадок отфильтровывали и промывали на фильтре водой. Твердый остаток на фильтре растворяли в EtOH и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде серого твердого вещества (150 мг, 49%).

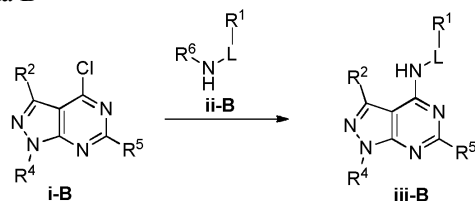
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 15.90 (с, 1H), 7.49 (с, 2H).

Пример 1. Общая методика А



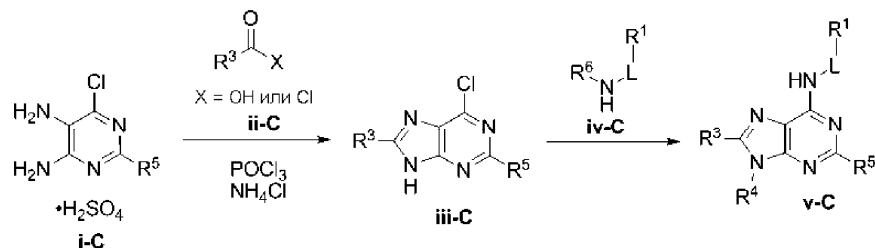
Смесь выбранного пирролопиримидина или пурина i-A (1 экв.), выбранного аминотетрагидропиримидина или бензиламина ii-A (1,1 экв.), и триэтиламина (NEt_3) или диизопропилэтиламина (DIPEA) (1,5-3,5 экв.) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан, ТГФ, EtOH , $n\text{-BuOH}$) перемешивали при $50\text{-}150^\circ\text{C}$ в реакционной колбе или герметично закрытой пробирке до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт iii-A. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике А, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 2. Общая методика В



Смесь выбранного хлорпирозолопиримидина i-B (1 экв.), выбранного аминотетрагидропиримидина или бензиламина ii-B (1,1 экв.), и триэтиламина (NEt_3) или диизопропилэтиламина (DIPEA) (1,5-3,5 экв.) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан, ТГФ, EtOH , $n\text{-BuOH}$) перемешивали при $50\text{-}150^\circ\text{C}$ в герметично закрытой пробирке до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт iii-B. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике В, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 3. Общая методика С



Стадия 1. Общая методика С1 для формирования пуринового кольца.

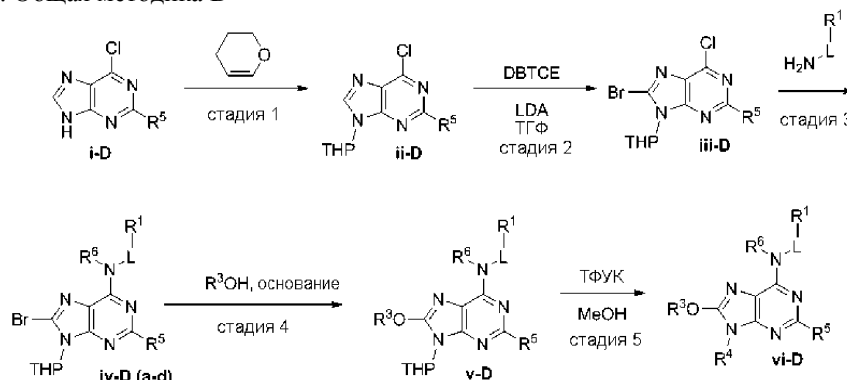
Смесь 5,6-диаминоурацил сульфата i-C или 6-хлорпиримидин-4,5-диамина (1 экв.), выбранной карбоновой кислоты или ацилхлорида ii-C (1,1 экв.), POCl_3 (4 мл/100 мг i-C) и NH_4Cl (6 экв.) перемешивали при 100°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную

смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно выливали на лед (осторожно: экзотермичная реакция при добавлении в воду). Значение pH доводили до ~7 добавлением концентрированного NH_4OH , после чего водный слой экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт iii-C. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике C1, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Стадия 2. Общая методика C2 добавления амина.

Смесь выбранного хлорпурина iii-C (1 экв.), выбранного аминотетрагидропиранильного гетероцикла или бензиламина iv-C (1,1 экв.), и триэтиламина (NEt_3) или диизопропилэтиламина (DIPEA) (1,5 экв.) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан; ~0,25 М) перемешивали при 50-150°C в герметично закрытой пробирке до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт v-C. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике C2, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 4. Общая методика D



Стадия 1. 2,6-Дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин.

2,6-дихлорпурин i-D (1 экв.), дигидропиран (1,05 экв.) и паратолуолсульфокислоту (0,11 экв.) в EtOAc (~0,5 М) перемешивали при 65°C в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем насыщенным раствором хлорида натрия. Раствор сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая прозрачный остаток. Остаток от упаривания растирали в MeOH и образовавшееся белое твердое вещество выделяли фильтрованием под вакуумом, получая ii-D в виде белого твердого вещества.

ESI MS (M+H) 273.

Стадия 2. 8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин.

В раствор 2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурина ii-D (1 экв.) в ТГФ (~0,1 М) добавляли LDA (3 экв.) при -78°C и перемешивали в течение 20 мин. После этого медленно добавляли раствор дибромтетрахлорпентана (DBTCE, 3 экв.) в ТГФ (~0,4 М) и перемешивали при -78°C в течение 90 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc . Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}$), получая целевое соединение iii-D.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) 5.69 (дд, $J=11.5$, 2.5 Гц, 1H), 4.09-4.05 (м, 1H), 3.71 (тд, $J=11.5$, 3.5 Гц, 1H), 2.83-2.75 (м, 1H), 2.02-2.00 (м, 1H), 1.96-1.93 (м, 1H), 1.78-1.69 (м, 1H), 1.66-1.58 (м, 2H).

Стадия 3а. 8-Бром-2-хлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(тиазол-2-илметил)-9H-пурин-6-амин.

8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин (1 экв.), 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорид (1,1 экв.) и триэтиламин или DIPEA (3 экв.) в 1,4-диоксане (~0,4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}$), получая целевое соединение (iv-D(a)) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 9.29 (с, 1H), 7.73 (д, $J=3.5$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 5.58 (дд, $J=11.0$, 2.0 Гц, 1H), 4.89 (д, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.06 (с, 1H), 3.66 (тд, $J=11.5$, 3.5 Гц, 1H), 2.87-2.78 (м, 1H), 2.00 (с, 1H), 1.90-1.85 (м, 1H), 1.74-1.55 (м, 3H).

Стадия 3б. 8-Бром-2-хлор-N-(пиридин-4-илметил)-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин-6-амин.

8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин, 4-(аминометил)пиридин (1,1 экв.) и

триэтиламин или DIPEA (1,5 экв.) в 1,4-диоксане (~0,4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан), получая целевое соединение (iv-D(b)) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.57 (дд, J=4.5, 1.5 Гц, 2H), 7.253-7.250 (м, 2H), 6.08 (ушир.с, 1H), 5.67 (дд, J=11.5, 2.5 Гц, 1H), 4.83 (ушир.с, 2H), 4.19-4.16 (м, 1H), 3.71 (тд, J=12.0, 2.5 Гц, 1H), 2.96-2.90 (м, 1H), 2.12-2.09 (м, 1H), 1.86-1.59 (м, 4H).

Стадия 3с. 8-Бром-2-хлор-N-(пиримидин-4-илметил)-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин-6-амин.

8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин (1 экв.), 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорид (1,1 экв.) и триэтиламин или DIPEA (2 экв.) в 1,4-диоксане (~0,4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан), получая целевое соединение (iv-D(c)) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.19 (д, J=1.5 Гц, 1H), 8.70 (д, J=5.4 Гц, 1H), 7.34 (д, J=5.7 Гц, 1H), 6.94 (ушир.с, 1H), 5.68 (дд, J=11.4, 2.4 Гц, 1H), 4.90 (ушир.с, 2H), 4.20-4.16 (м, 1H), 3.72 (тд, J=12.0, 2.7 Гц, 1H), 3.00-2.88 (м, 1H), 2.13-2.04 (м, 1H), 1.87-1.59 (м, 4H).

Стадия 3д. 8-Бром-2-хлор-N-(фуран-2-илметил)-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин-6-амин.

8-Бром-2,6-дихлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-9H-пурин (1 экв.), фурфуриламид (1,1 экв.) и триэтиламин или DIPEA (2 экв.) в 1,4-диоксане (~0,4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан), получая целевое соединение (iv-D(d)) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.95 (с, 1H), 7.56 (с, 1H), 6.38-6.37 (м, 1H), 6.26 (д, J=2.5 Гц, 1H), 5.56 (д, J=10 Гц, 1H), 4.60 (д, J=5.5 Гц, 2H), 4.06-4.03 (м, 1H), 3.66 (тд, J=11.5, 3.5 Гц, 1H), 2.85-2.78 (м, 1H), 1.98 (д, J=13.5 Гц, 1H), 1.88-1.85 (м, 1H), 1.71-1.67 (м, 1H), 1.59-1.55 (м, 2H).

Стадия 4а. Общая методика D1 для формирования C₈-алкокси пуринов.

В смесь выбранного промежуточного продукта iv-D(a-d) (1 экв.) и выбранного алкилового спирта (избыток, >10 экв.) в микроволновой виае добавляли трет-бутоксид калия (2-10 экв.). 1,4-Диоксан или ТГФ (~0,3 М) можно применять в качестве растворителя, при необходимости. Виау герметично закрывали и нагревали при 60-80°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении, и очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали либо смесь гексана и EtOAc, либо смесь CH₂Cl₂ и MeOH, либо 80:18:2 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт v-D. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике D1, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Стадия 4б. Общая методика D2 для формирования C₈-алкокси пуринов.

В смесь выбранного промежуточного продукта iv-D(a-d) (1 экв.) и выбранного алкилового спирта (2- >10 экв.) в микроволновой виае добавляли гидрид натрия (2 экв.). 1,4-Диоксан или ТГФ (~0,3 М) можно применять в качестве растворителя, при необходимости. Виау герметично закрывали и нагревали при 85°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь затем разбавляли CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали смесь гексана и EtOAc или смесь CH₂Cl₂ и MeOH или 80:18:2 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт v-D. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике D2, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Стадия 4с. Общая методика D3 для формирования C₈-алкокси пуринов.

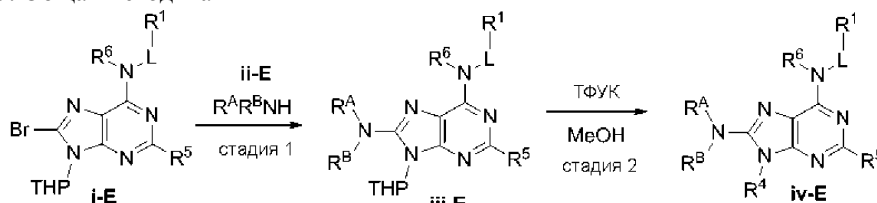
В смесь выбранного промежуточного продукта iv-D(a-d) (1 экв.) и выбранного алкилового спирта (20 экв.) в 1,4-диоксане (~0,4 М) добавляли 2н. раствор NaOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь затем разбавляли CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали при пониженном давлении, и очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали смесь гексана и EtOAc или смесь CH₂Cl₂ и MeOH или 80:18:2 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт v-D. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике D3, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Стадия 5. Общая методика D4 для снятия ТНР-защиты.

В раствор ТНР-защищенного алкоксипурина v-D (1 экв.) в MeOH (~0,07 М) добавляли ТФУК (избыток, ≥20 экв.) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали при 45-70°C до момента завершения реак-

ции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, после чего разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 , и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт vi-D. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике D4, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 5. Общая методика E



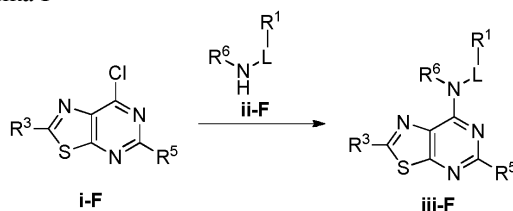
Стадия 1. Общая методика E1 для формирования C_8 -алкокси пуринов.

Смесь промежуточного продукта i-E (1 экв.) и выбранного амина ii-E (избыток) в растворителе (обычно NMP, ДМФА или ТГФ) перемешивали при 50°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NH_4Cl и затем водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$).

Стадия 2. Общая методика E2 для снятия THP-защиты.

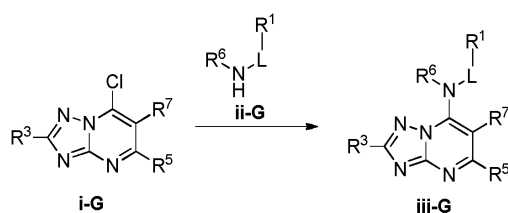
В раствор THP-защищенного аминопурина iii-E (1 экв.) в MeOH ($\sim 0,05$ M) добавляли ТФУК (избыток, ≥ 20 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали, затем нагревали при 65°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая целевой продукт iv-E (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$).

Пример 6. Общая методика F



Смесь выбранного хлортиазолопиримидина i-F (1 экв.), выбранного аминотимильного гетероцикла или бензиламина ii-F (1,1 экв.), и триэтиламина (NEt_3) (1,5 экв.) в 1,4-диоксане ($\sim 0,1$ M) перемешивали при комнатной температуре до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Реакционную смесь упаривали досуха, после чего снова растворяли в CH_2Cl_2 и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc , или смесь CH_2Cl_2 и MeOH , или 80:18:2 смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{концентрированный NH}_4\text{OH}$), получая целевой продукт iii-F. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике F, подтверждали методом ^1H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

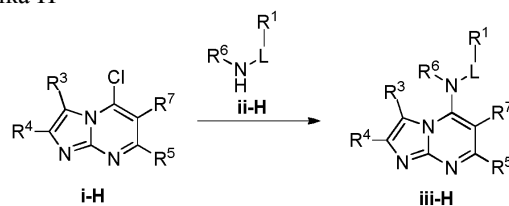
Пример 7. Общая методика G



Смесь выбранного хлортиазолопиримидина i-G (1 экв.), выбранного аминотимильного гетероцикла или бензиламина ii-G (1,2 экв.) и триэтиламина (NEt_3) (1,5-3,5 экв.) в 1,4-диоксане ($\sim 0,2$ M) перемешивали при комнатной температуре до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Сырую реакционную смесь напрямую очищали методом хроматографии на силикагеле (типич-

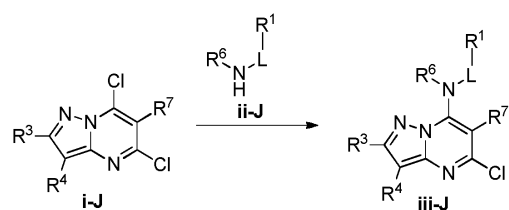
ные элюенты включали смесь гексана и EtOAc, или смесь CH₂Cl₂ и MeOH, или 80:18:2 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт iii-G. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике G, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 8. Общая методика H



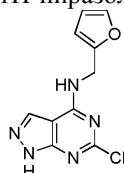
Смесь выбранного хлоримидазопиримидина i-H (1 экв.), выбранного аминотильного гетероцикла или бензиламина ii-H (1,2 экв.) и триэтиламина (NEt₃) (1,5-3,5 экв.) в 1,4-диоксане (~0,1 M) перемешивали при 70°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Сырую реакционную смесь напрямую очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали, например, смесь гексана и EtOAc, или смесь CH₂Cl₂ и MeOH, или 80:18:2 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт iii-H. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике H, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 9. Общая методика J



Смесь дихлоримидазопиримидина i-J (1 экв.), выбранного аминотильного гетероцикла i-J (1,2 экв.) и триэтиламина (NEt₃) (1,5-3,5 экв.) в 1,4-диоксане (0,2 M) перемешивали при 55°C до момента завершения реакции согласно данным LC-MS и/или ТСХ анализа. Сырую реакционную смесь напрямую очищали методом хроматографии на силикагеле (типичные элюенты включали смесь гексана и EtOAc или смесь CH₂Cl₂ и MeOH или 90:9:1 смесь CH₂Cl₂/CH₃OH/концентрированный NH₄OH), получая целевой продукт iii-J. Структуры продуктов, полученных согласно общей методике J, подтверждали методом ¹H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

Пример 10. 6-Хлор-N-(фуран-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



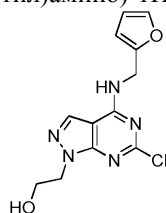
(85)

Смесь 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (100 мг, 0,53 ммоль), фурфуриламина (0,051 мл, 0,58 ммоль) и NEt₃ (0,11 мл, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 150°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток заново растворяли в CH₂Cl₂ и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в гексане), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (65 мг, 49%).

ESI MS [M+H]⁺ 250;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13.59 (с, 1H), 9.12 (т, J=4.8 Гц, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 6.44-6.38 (м, 2H), 4.84 (т, J=5.4 Гц, 2H).

Пример 11. 2-(6-Хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этанол



(209)

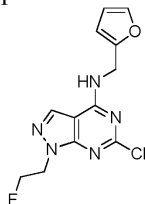
Смесь 2-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этанола (57 мг, 0,244 ммоль), фурфуриламина (32 мг, 0,329 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,687 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) нагревали в герметично

закрытой пробирке при 100°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь немедленно упаривали и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% метанола в ДХМ), получая целевое соединение (67 мг, 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ESI MS $[M+H]^+$ 294;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.17 (т, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.15 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 6.44-6.38 (м, 2H), 4.84 (т, $J=5.7$ Гц, 1H), 4.70 (д, $J=5.5$ Гц, 2H), 4.26 (т, $J=5.7$ Гц, 2H), 3.77 (кв, $J=5.8$ Гц, 2H).

Пример 12. 6-Хлор-1-(2-фторэтил)-N-(фуран-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



(214)

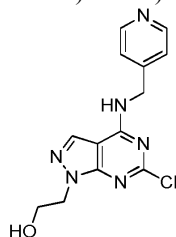
Смесь 4,6-дихлор-1-(2-фторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (29,7 мг, 0,126 ммоль), фурфуртиламина (36,3 мг, 0,374 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2,4 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 150°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc в гексане). Выделенный методом хроматографии продукт затем растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, получая целевое соединение (18,2 мг, 48%) в виде не совсем белого твердого вещества.

т.пл. 125-128°C;

ESI MS $[M+H]^+$ m/z 296;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.22 (т, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.64 (дд, $J=0.8, 1.8$ Гц, 1H), 6.45-6.42 (м, 1H), 6.40-6.38 (м, 1H), 4.89 (т, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.75-4.68 (м, 3H), 4.59 (т, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.50 (т, $J=4.9$ Гц, 1H).

Пример 13. 2-(6-Хлор-4-((пиридин-4-илметил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этанол



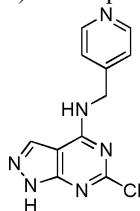
(218)

Смесь 2-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этанола (30 мг, 0,129 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (18,5 мг, 0,171 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,687 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 45 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% СМА в дихлорметане). Выделенный методом хроматографии продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, получая целевое соединение (27,1 мг, 69%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ESI MS $[M+H]^+$ m/z 305;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.29 (т, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.52 (дд, $J=1.6, 4.4$ Гц, 2H), 8.18 (с, 1H), 7.34 (д, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.84 (т, $J=5.7$ Гц, 1H), 4.74 (д, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.28 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.78 (кв, $J=5.8$ Гц, 2H).

Пример 14. 6-Хлор-N-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



(217)

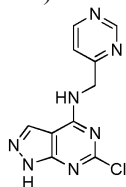
Смесь 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (83 мг, 0,439 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (67 мг, 0,619 ммоль) и DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 45 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители-

ли удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% СМА в дихлорметане). Выделенный методом хроматографии продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, получая целевое соединение (43.8 мг, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ESI MS $[M+H]^+$ m/z 261;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.63 (ушир.с, 1H), 9.25 (т, $J=6.3$ Гц, 1H), 8.53 (д, $J=5.9$ Гц, 2H), 8.17 (с, 1H), 7.35 (д, $J=5.8$ Гц, 2H), 4.73 (д, $J=5.7$ Гц, 2H).

Пример 15. 6-Хлор-N-(пиримидин-4-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



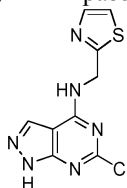
(220)

Смесь 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (29 мг, 0,153 ммоль), 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорида (31,8 мг, 0,218 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,802 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в дихлорметане). Выделенный методом хроматографии продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, получая целевое соединение (35.3 мг, 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ESI MS $[M+H]^+$ m/z 262;

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.64 (ушир.с, 1H), 9.34 (т, $J=5.9$ Гц, 1H), 9.14 (д, $J=1.3$ Гц, 1H), 8.74 (д, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.48 (д, $J=4.3$ Гц, 1H), 4.79 (д, $J=5.9$ Гц, 2H).

Пример 16. 6-Хлор-N-(тиазол-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

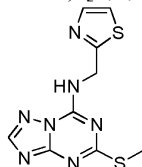


(222)

Смесь 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (53,6 мг, 0,284 ммоль), 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорида (75,4 мг, 0,403 ммоль) и DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 125°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворители удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в дихлорметане). Выделенный методом хроматографии продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, затем сушили в вакууме при 75°C в течение 16 ч, получая целевое соединение (45,5 мг, 60%) в виде не совсем белого твердого вещества.

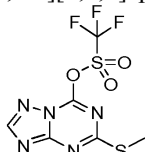
ESI MS $[M+H]^+$ m/z 267; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.63 (ушир.с, 1H), 9.52 (т, $J=5.9$ Гц, 1H), 8.17 (с, 1H), 7.77 (д, $J=3.2$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 4.98 (д, $J=6.0$ Гц, 2H).

Пример 17. 5-(Метилтио)-N-(тиазол-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,3,5]триазин-7-амин



(342)

Стадия 1. 5-(Метилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,3,5]триазин-7-ил трифторметансульфонат



В раствор 5-(метилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,3,5]триазин-7(6H)-она (79 мг, 0,431 ммоль) в пиридине (1,0 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (0,08 мл, 0,48 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании на 16 ч. Все летучие компоненты удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток (130 мг) напрямую использовали в

следующей стадии.

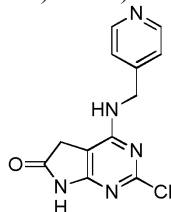
Стадия 2. 5-(Метилтио)-N-(тиазол-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-амин.

Смесь неочищенного 5-(метилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-ил трифторметансульфоната (130 мг, 0,43 ммоль), 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорида (99 мг, 0,529 ммоль) и DIPEA (0,33 мл, 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре 16,5 ч. Все летучие компоненты удаляли упариванием на роторном испарителе и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-20% метанола в ДХМ), получая целевое соединение (22 мг, 18% за 2 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества.

ESI MS m/z 280 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.99 (т, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.76 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.67 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 4.97 (д, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.50 (с, 3H).

Пример 18. 2-Хлор-4-((пиридин-4-илметил)амино)-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-он



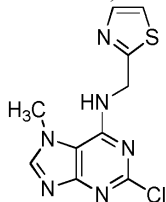
(257)

Смесь 2,4-дихлор-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6(7Н)-она (29,5 мг, 0,145 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (18,6 мг, 0,172 ммоль) и DIPEA (0,04 мл, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 60°C в течение 6,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь немедленно упаривали и полученный сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% СМА в дихлорметане). Выделенный продукт растворяли в смеси ацетонитрил/вода, замораживали и лиофилизовывали, получая целевое соединение (5,0 мг, 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ESI MS $[M+H]^+$ m/z 276;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.30 (ушир.с, 1H), 8.48 (дд, $J=1.6, 4.4$ Гц, 2H), 8.09 (ушир.с, 1H), 7.26 (д, $J=5.7$ Гц, 2H), 4.47 (д, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.41 (с, 2H).

Пример 19. 2-Хлор-7-метил-N-(тиазол-2-илметил)-7Н-пурин-6-амин



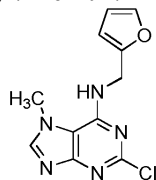
(304)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-7Н-пурина (60 мг, 0,30 ммоль), тиазол-2-илметанамин дигидрохлорида (67 мг, 0,36 ммоль) и триэтиламина (0,15 мл, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-6% MeOH в CH_2Cl_2), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (48 мг, 58%).

ESI MS (M+H) m/z 281;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.27 (ушир.с, 2H), 7.75 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 4.95 (д, $J=5.7$ Гц, 2H), 4.03 (с, 3H).

Пример 20. 2-Хлор-N-(фуран-2-илметил)-7-метил-7Н-пурин-6-амин



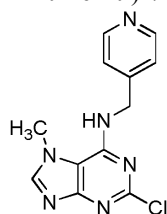
(314)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-7Н-пурина (60 мг, 0,30 ммоль), фурфуриламина (0,028 мл, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,043 мл, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-6% MeOH в CH_2Cl_2), получая целевое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (69 мг, 88%): ESI MS (M+H) m/z 264;

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.21 (с, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 6.41-6.34 (м, 2H), 4.66 (д, $J=5.5$

Гц, 2H), 4.01 (с, 3H).

Пример 21. 2-Хлор-7-метил-N-(пиридин-4-илметил)-7H-пурин-6-амин



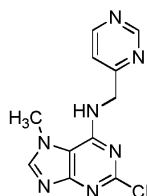
(313)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурина (60 мг, 0,30 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (0,031 мл, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,043 мл, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-6% MeOH, CH₂Cl₂), получая целевое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (43 мг, 53%).

ESI MS (M+H) m/z 275;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.49 (д, J=6.0 Гц, 2H), 8.24 (с, 1H), 7.97 (ушир.с, 1H), 7.38 (д, J=6.0 Гц, 2H), 4.70 (т, J=6.0 Гц, 2H), 4.07 (с, 3H).

Пример 22. 2-Хлор-7-метил-N-(пиримидин-4-илметил)-7H-пурин-6-амин

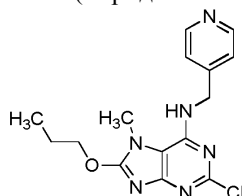


(316)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурина (60 мг, 0,30 ммоль), 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорида (45 мг, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,043 мл, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-6% MeOH, CH₂Cl₂), получая целевое соединение в виде коричневого твердого вещества (57 мг, 70%): ESI MS (M+H) m/z 276;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.12 (д, J=1.0 Гц, 1H), 8.71 (д, J=5.5 Гц, 2H), 8.27 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.54 (д, J=5.5 Гц, 1H), 4.75 (д, J=6.0 Гц, 2H), 4.09 (с, 3H).

Пример 23. 2-Хлор-7-метил-8-пропокси-N-(пиридин-4-илметил)-7H-пурин-6-амин



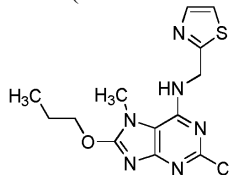
(336)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-8-пропокси-7H-пурина (40 мг, 0,15 ммоль), 4-(аминометил)пиридина (60 мг, 0,54 ммоль) и триэтиламина (0,04 мл, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане перемешивали при 90°C в течение 8 ч. После этого смесь упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH в CH₂Cl₂), получая 2-хлор-7-метил-8-пропокси-N-(пиридин-4-илметил)-7H-пурин-6-амин (9 мг, 18%).

ESI MS (M+H) 333;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.49-8.48 (м, 2H), 7.66 (т, J=5.7 Гц, 1H), 7.36-7.34 (м, 2H), 4.65 (д, J=5.7 Гц, 2H), 4.44 (т, J=6.5 Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 1.84-1.76 (м, 2H), 0.99 (т, J=7.4 Гц, 3H).

Пример 24. 2-Хлор-7-метил-8-пропокси-N-(тиазол-2-илметил)-7H-пурин-6-амин



(335)

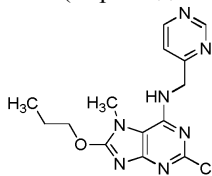
Смесь 2,6-дихлор-7-метил-8-пропокси-7H-пурина (28 мг, 0,11 ммоль), тиазол-2-илметанамин дигидрохлорида (70 мг, 0,37 ммоль) и триэтиламина (0,16 мл, 1,14 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали

при 60°C в течение 2 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой упаривали, и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH в CH₂Cl₂), получая 2-хлор-7-метил-8-пропокси-N-(тиазол-2-илметил)-7Н-пурин-6-амин (21 мг, 56%).

ESI MS (M+H) 339;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.93 (с, 1H), 7.73 (д, J=3.3 Гц, 1H), 7.61 (д, J=3.3 Гц, 1H), 4.90 (с, 2H), 4.44 (т, J=6.5 Гц, 2H), 3.73 (с, 3H), 1.84-1.76 (м, 2H), 0.99 (т, J=7.4 Гц, 3H).

Пример 25. 2-Хлор-7-метил-8-пропокси-N-(пиримидин-4-илметил)-7Н-пурин-6-амин



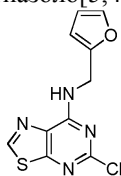
(336)

Смесь 2,6-дихлор-7-метил-8-пропокси-7Н-пурина (36 мг, 0,14 ммоль), 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорида (70 мг, 0,48 ммоль) и триэтиламина (0,20 мл, 1,43 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 7 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой упаривали, и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-7% MeOH в CH₂Cl₂), получая 2-хлор-7-метил-8-пропокси-N-(пиримидин-4-илметил)-7Н-пурин-6-амин (24 мг, 51%).

ESI MS (M+H) 334;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.11 (д, J=1.3 Гц, 1H), 8.71 (д, J=5.2 Гц, 1H), 7.70 (т, J=5.8 Гц, 1H), 7.50 (дд, J=5.2, 1.3 Гц, 1H), 4.70 (д, J=5.8 Гц, 2H), 4.45 (т, J=6.5 Гц, 2H), 3.31 (с, 3H), 1.85-1.77 (м, 2H), 1.00 (т, J=7.4 Гц, 3H).

Пример 26. 5-Хлор-N-(фуран-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин



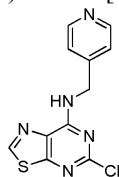
(253)

Согласно общей методике F, 5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидин и фурфуриламин превращали в 5-хлор-N-(фуран-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин в виде белого твердого вещества (35 мг, 60%).

ESI MS (M+H)⁺ m/z 267;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.27-9.21 (м, 2H), 7.58 (дд, J=1.8, 0.9 Гц, 1H), 6.40 (дд, J=3.0, 1.8 Гц, 1H), 6.31 (д, J=2.4 Гц, 1H), 4.66 (д, J=6.0 Гц, 2H).

Пример 27. 5-Хлор-N-(пиридин-4-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин



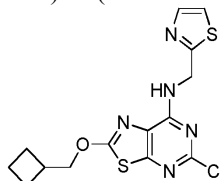
(256)

Согласно общей методике F, 5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидин и 4-(аминометил)пиридин превращали в 5-хлор-N-(пиридин-4-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин в виде белого твердого вещества (55 мг, 83%).

ESI MS (M+H)⁺ m/z 278;

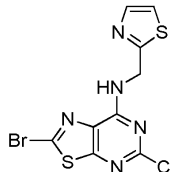
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.38 (т, J=6.3 Гц, 1H), 9.31 (с, 1H), 8.50 (д, J=6.0 Гц, 2H), 7.33 (д, J=6.0 Гц, 2H), 4.70 (д, J=6.3 Гц, 2H).

Пример 28. 5-Хлор-2-(циклобутилметокси)-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин



(341)

Стадия 1. 2-Бром-5-хлор-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин



Смесь 2-бром-5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидина (50 мг, 0,18 ммоль), тиазол-2-илметанамина дигидрохлорида (100 мг, 0,53 ммоль) и триэтиламина (0,23 мл, 1,65 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-бром-5-хлор-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (69 мг), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ESI MS (M+H) 362;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.65 (т, J=5.8 Гц, 1H), 7.75 (д, J=3.2 Гц, 1H), 7.64 (д, J=3.2 Гц, 1H), 4.93 (д, J=6.0 Гц, 2H).

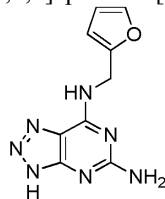
Стадия 2. 5-Хлор-2-(циклобутилметокси)-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин.

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 8 мг, 0,20 ммоль) осторожно добавляли в циклобутилметанол (1,0 мл), затем добавляли 2-бром-5-хлор-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (69 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 мин. После этого смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, 0-4% MeOH, CH₂Cl₂), получая 5-хлор-2-(циклобутилметокси)-N-(тиазол-2-илметил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (8 мг, 12% за две стадии).

ESI MS (M+H)⁺ 368;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.89 (д, J=5.8 Гц, 1H), 7.74 (д, J=3.3 Гц, 1H), 7.62 (д, J=3.3 Гц, 1H), 4.90 (д, J=5.8 Гц, 2H), 4.57 (д, J=6.8 Гц, 2H), 2.86-2.80 (м, 1H), 2.11-2.06 (м, 2H), 1.96-1.81 (м, 4H).

Пример 29. N⁷-(Фуран-2-илметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5,7-диамин



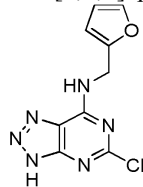
(279)

В раствор 7-хлор-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амина (31 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли фурфуриламмин (0,024 мл, 0,27 ммоль), затем добавляли триэтиламин (0,075 мл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором NaHCO₃ и органический слой собирали и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от CH₂Cl₂ до 3% MeOH в CH₂Cl₂), получая целевое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг, 73%).

ESI MS (M+H)⁺ m/z 232;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.50 (ушир.с, 1H), 7.91 (ушир.с, 1H), 7.47 (дд, J=1.5, 0.5 Гц, 1H), 6.34 (дд, J=3.0, 1.5 Гц, 1H), 6.29 (дд, J=3.0, 1.0 Гц, 1H), 5.87 (ушир.с, 2H), 4.78 (с, 2H).

Пример 30. 5-Хлор-N-(фуран-2-илметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-амин



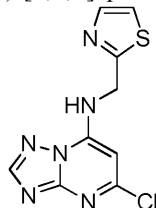
(285)

В раствор LiCl (23 мг, 0,55 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (ДМА, 1 мл) при 0°C добавляли N⁷-(фуран-2-илметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5,7-диамин (32 мг, 0,14 ммоль), изоамил нитрит (0,045 мл, 0,22 ммоль), затем тионилхлорид (0,013 мл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого, реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от CH₂Cl₂ до 4% MeOH в CH₂Cl₂), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (8 мг, 23%).

ESI MS (M-H)⁻ m/z 249;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 16.11 (ушир.с, 1H), 9.07 (ушир.с, 1H), 7.50-7.46 (м, 1H), 6.36-6.28 (м, 2H), 4.80 (ушир.с, 2H).

Пример 31. 5-Хлор-N-(тиазол-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



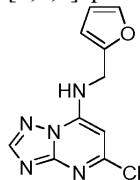
(281)

Согласно общей методике G, 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорид превращали в 5-хлор-N-(тиазол-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде белого твердого вещества (53 мг, 80%).

ESI MS (M+H) m/z 267;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.48 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.80 (д, J=3.3 Гц, 1H), 7.10 (д, J=3.3 Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 5.01 (с, 2H).

Пример 32. 5-Хлор-N-(фуран-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



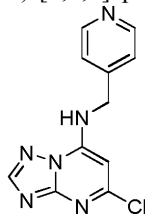
(284)

Согласно общей методике G, 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и фурфуриламин превращали в 5-хлор-N-(фуран-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде светло-желтого твердого вещества (20 мг, 51%).

ESI MS (M+H) m/z 250;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.25 (ушир.с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.63 (дд, J=1.8, 0.9 Гц, 1H), 6.68 (с, 1H), 6.47 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.42 (дд, J=3.3, 1.8 Гц, 1H), 4.66 (д, J=5.1 Гц, 2H).

Пример 33. 5-Хлор-N-(пиридин-4-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



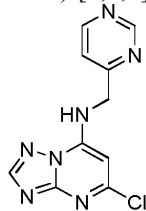
(283)

Согласно общей методике G 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и 4-(аминометил)пиридин превращали в 5-хлор-N-(пиридин-4-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, 87%).

ESI MS (M+H) m/z 261;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.38 (с, 1H), 8.55-8.51 (м, 3H), 7.38 (д, J=6.0 Гц, 2H), 6.53 (с, 1H), 4.72 (с, 2H).

Пример 34. 5-Хлор-N-(пиримидин-4-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



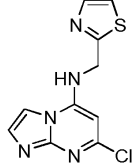
(286)

Согласно общей методике G 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и 4-(аминометил)-пиримидин гидрохлорид превращали в 5-хлор-N-(пиримидин-4-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде не совсем белого твердого вещества (41 мг, 75%).

ESI MS (M+H) m/z 262;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.22 (ушир.с, 1H), 9.14 (д, $J=1.2$ Гц, 1H), 8.76 (д, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.53 (дд, $J=5.4, 1.5$ Гц, 1H), 6.60 (с, 1H), 4.81 (д, $J=5.1$ Гц, 2H).

Пример 35. 7-Хлор-N-(тиазол-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин



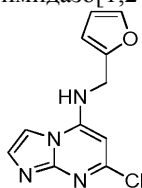
(295)

Согласно общей методике N, 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиримидин и 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорид превращали в 7-хлор-N-(тиазол-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин в виде светлого желтого твердого вещества (22 мг, 40%).

ESI MS (M+H) m/z 266;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.02 (с, 1H), 7.96 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.81 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.34 (с, 1H), 5.02 (с, 2H).

Пример 36. 7-Хлор-N-(фуран-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин



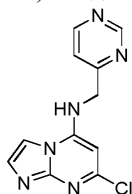
(288)

Согласно общей методике N, 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиримидин и фурфуриламин превращали в 7-хлор-N-(фуран-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин в виде белого твердого вещества (20 мг, 40%).

ESI MS (M+H) m/z 249;

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.65 (ушир.с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.64 (дд, $J=2.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.51-6.44 (м, 2H), 6.34 (с, 1H), 4.65 (с, 2H).

Пример 38. 7-Хлор-N-(пиримидин-4-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин



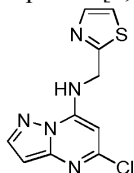
(298)

Согласно общей методике N, 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиримидин и 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорид превращали в 7-хлор-N-(пиримидин-4-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-амин в виде не совсем белого твердого вещества (22 мг, 42%).

ESI MS (M+H) m/z 261;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.14 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.84 (т, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.78 (д, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.58-7.56 (м, 2H), 6.18 (с, 1H), 4.80 (д, $J=6.0$ Гц, 2H).

Пример 39. 5-Хлор-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



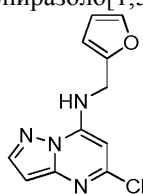
(325)

Согласно общей методике N 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин и 2-(аминометил)тиазол дигидрохлорид превращали в 5-хлор-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде не совсем белого твердого вещества (82 мг, 88%).

ESI MS (M+H) m/z 266;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.14 (ушир.с, 1H), 8.19 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=3.3$ Гц, 1H), 6.47 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.32 (с, 1H), 4.98 (ушир.с, 2H).

Пример 40. 5-Хлор-N-(фуран-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



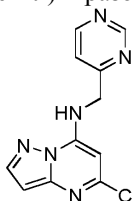
(322)

Согласно общей методике N 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин и фурфуроламин превращали в 5-хлор-N-(фуран-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде светло-желтого твердого вещества (62 мг, 70%).

ESI MS (M+H) m/z 249;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.65 (ушир.с, 1H), 8.14 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=1.8, 0.9 Гц, 1H), 6.45-6.41 (м, 3H), 6.35 (с, 1H), 4.64 (ушир.с, 2H).

Пример 41. 5-Хлор-N-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



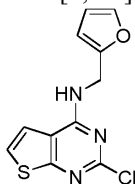
(330)

Согласно общей методике N 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин и 4-(аминометил)пиримидин гидрохлорид превращали в 5-хлор-N-(пиримидин-4-илметил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин в виде белого твердого вещества (69 мг, 77%).

ESI MS (M+H) m/z 261;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.15 (д, J=1.2 Гц, 1H), 8.90 (ушир.с, 1H), 8.76 (д, J=5.1 Гц, 1H), 8.19 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.49 (дд, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 6.47 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.23 (с, 1H), 4.79 (д, J=5.4 Гц, 2H).

Пример 42. 2-Хлор-N-(фуран-2-илметил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин



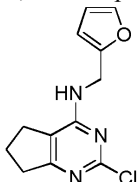
(56)

В раствор 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (142 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли фурфуроламин (0,07 мл, 0,76 ммоль), затем триэтиламин (0,14 мл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором NaHCO₃ и органический слой собирали и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (5-50% EtOAc в гексане), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (158 мг, 86%).

ESI MS (M+H)⁺ m/z 266;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.91 (т, J=5.4 Гц, 1H), 7.65-7.60 (м, 3H), 6.43 (дд, J=3.3, 1.8 Гц, 1H), 6.37 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.69 (д, J=5.4 Гц, 2H).

Пример 43. 2-Хлор-N-(фуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин



(466)

В раствор 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (188 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли фурфуроламин (0,096 мл, 1,09 ммоль), затем триэтиламин (0,14 мл, 1,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором NaHCO₃ и органический слой собирали и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (5-50% EtOAc в гексане), получая целевое соединение в виде белого твер-

дого вещества (135 мг, 55%).

ESI MS (M+H)⁺ m/z 250;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.85 (т, J=5.7 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=1.8, 0.6 Гц, 1H), 6.39 (дд, J=3.3, 1.8 Гц, 1H), 6.27 (дд, J=3.3, 0.6 Гц, 1H), 4.52 (д, J=5.7 Гц, 2H), 2.72 (т, J=7.5 Гц, 2H), 2.62 (т, J=7.5 Гц, 2H), 2.05-1.95 (м, 2H).

В табл. 2 приведен список репрезентативных соединений, которые были получены с применением описанных в настоящем тексте способов и охарактеризованы методом масс-спектрометрии.

Таблица 2

Соед. №	m/z	Соед. №	m/z	Соед. №	m/z
(1)	240	(143)	341	(303)	308
(2)	317	(144)	302	(305)	333
(3)	215	(145)	272	(306)	352
(4)	308	(146)	265	(307)	345
(4)	216	(147)	305	(308)	334
(5)	308	(148)	291	(309)	322
(7)	227	(149)	258	(310)	327
(8)	231	(150)	295	(311)	322
(9)	270	(151)	285	(312)	369
(10)	294	(152)	284	(315)	321
(11)	258	(153)	334	(317)	321
(12)	244	(154)	307	(318)	339
(13)	280	(155)	321	(319)	336
(14)	240	(156)	289	(320)	306
(15)	284	(157)	310	(321)	332
(16)	233	(158)	293	(323)	251
(17)	284	(159)	281	(324)	351
(18)	284	(160)	345	(326)	346
(19)	245	(161)	320	(327)	432
(20)	230	(162)	275	(328)	341
(21)	232	(163)	299	(329)	380
(22)	215	(165)	292	(331)	360
(23)	294	(166)	293	(332)	365
(24)	284	(167)	307	(333)	321
(25)	254	(168)	346	(334)	359
(26)	308	(169)	254	(338)	348
(27)	241	(170)	279	(339)	363
(28)	258	(171)	272	(340)	375
(29)	254	(172)	306	(343)	249
(30)	241	(173)	332	(344)	367
(31)	242	(174)	261	(346)	353
(32)	254	(175)	251	(347)	347
(33)	284	(176)	261	(348)	380
(34)	230	(177)	292	(349)	342
(35)	251	(178)	250	(350)	260
(36)	246	(179)	262	(351)	311
(37)	226	(180)	306	(352)	278
(38)	292	(181)	292	(353)	261
(39)	294	(182)	333	(354)	277
(40)	270	(183)	332	(355)	260
(41)	241	(184)	291	(356)	261

037663

(42)	251	(185)	311	(357)	261
(43)	233	(186)	307	(358)	262
(44)	284	(187)	306	(359)	274
(45)	230	(188)	275	(360)	262
(46)	230	(188)	292	(361)	261
(47)	241	(189)	274	(362)	387
(48)	215	(190)	346	(363)	280
(49)	242	(191)	307	(364)	280
(50)	218	(192)	312	(365)	276
(51)	229	(193)	306	(366)	275
(52)	232	(194)	306	(367)	251
(53)	262	(195)	320	(368)	281
(54)	230	(197)	374	(369)	274
(55)	249	(198)	249	(370)	311
(57)	249	(199)	291	(371)	245
(58)	234	(200)	414	(372)	266
(59)	282	(201)	292	(373)	266
(60)	259	(202)	323	(374)	292
(61)	266	(203)	334	(375)	297
(62)	244	(204)	293	(376)	297
(63)	228	(205)	283	(377)	283
(64)	228	(206)	320	(378)	267
(65)	256	(207)	294	(379)	250
(66)	215	(208)	300	(380)	244
(67)	258	(210)	295	(381)	267
(68)	228	(211)	327	(382)	341
(69)	232	(212)	329	(383)	276
(70)	284	(213)	306	(384)	330
(71)	307	(215)	316	(385)	288
(72)	341	(216)	302	(386)	341
(73)	294	(219)	321	(387)	370
(74)	259	(221)	336	(388)	361
(75)	307	(223)	272	(389)	325

037663

(76)	341	(224)	280	(390)	344
(77)	293	(225)	323	(391)	379
(78)	307	(226)	278	(392)	365
(79)	341	(227)	279	(393)	369
(80)	260	(228)	294	(394)	396
(81)	267	(229)	295	(395)	347
(82)	229	(230)	297	(396)	377
(83)	291	(231)	304	(397)	366
(84)	263	(232)	308	(398)	362
(86)	325	(233)	294	(399)	379
(87)	230	(234)	315	(400)	530
(88)	327	(235)	293	(401)	403
(89)	326	(236)	316	(402)	394
(90)	264	(237)	290	(403)	230
(91)	306	(238)	293	(404)	227
(92)	292	(239)	308	(405)	284
(93)	326	(240)	321	(406)	217
(94)	307	(241)	291	(407)	230
(95)	290	(241)	281	(408)	217
(96)	256	(242)	304	(409)	228
(97)	292	(243)	293	(410)	217
(98)	307	(244)	290	(411)	230
(99)	341	(245)	296	(465)	216
(100)	260	(246)	331	(467)	240
(101)	289	(247)	291	(469)	378
(102)	335	(248)	276	(470)	297
(103)	275	(249)	324	(471)	450
(104)	321	(250)	318	(472)	350
(105)	307	(251)	260	(473)	367
(106)	303	(252)	307	(474)	378
(107)	266	(254)	293	(475)	367
(108)	307	(255)	277	(476)	395
(109)	279	(258)	319	(477)	322

(110)	261	(259)	320	(478)	336
(111)	311	(260)	309	(479)	335
(112)	279	(261)	292	(480)	350
(113)	279	(262)	307	(481)	386
(114)	278	(263)	274	(482)	383
(115)	263	(264)	342	(483)	373
(116)	284	(265)	339	(484)	332
(117)	321	(266)	294	(485)	349
(118)	293	(267)	334	(486)	318
(119)	274	(268)	275	(487)	278
(120)	274	(269)	322	(488)	387
(121)	318	(270)	348	(489)	334
(122)	304	(271)	325	(490)	356
(123)	280	(272)	333	(491)	339
(124)	280	(273)	305	(492)	370
(125)	324	(274)	325	(493)	353
(126)	275	(275)	310	(494)	278
(127)	305	(276)	341	(495)	278
(128)	319	(277)	319	(496)	361
(129)	262	(278)	341	(497)	339
(130)	326	(280)	295	(498)	267
(131)	267	(282)	319	(499)	379
(132)	331	(287)	335	(500)	374
(133)	291	(289)	337	(501)	267
(134)	261	(290)	335	(502)	269
(135)	322	(291)	349	(503)	252
(136)	300	(292)	308	(504)	355
(136)	275	(293)	324	(505)	364
(137)	308	(294)	331	(506)	374
(138)	323	(296)	338	(507)	374
(139)	331	(297)	324	(508)	351
(140)	293	(299)	359	(509)	368
(141)	301	(300)	336	(510)	310
(142)	307	(302)	365	(511)	341

Пример 44. Первичный анализ сплайсинга

Первичный анализ сплайсинга проводили, используя эмбриональную почку человека 293Т (HEK293Т), выращенную в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) (GIBCO ref. 11995-065). В среду добавляли 2 мМ L-глутамин, 1% пенициллин/стрептомицин и 10% фетальной бычьей сыворотки (SIGMA cat. 12306С). Анализ сплайсинга проводили с применением ИКВКАР мини-гена FD (наследственная дисавтономия), который содержал участок от экзона 19 до экзона 21, включая промежуточные интроны, а также транзицию Т->С тимина в цитозин, расположенную на расстоянии 6 пар оснований от конца ИКВКАР экзона 20; см. SEQ ID NO: 3 для полной последовательности плазмиды pcDNA3.1/V5HisTOPO с Renilla-мини-ген семейной дизавтономии-Firefly. Люцифераза светлячка (SEQ ID NO: 14) применялась в качестве репортера сплайсинга, располагалась ниже экзона 21, и люцифераза Renilla (SEQ ID NO: 13) применялась в качестве контроля, располагалась выше экзона 19. Последовательность экзона 19 приведена как SEQ ID NO: 7; интрон между экзоном 19 и экзоном 20 представляет собой SEQ ID NO: 8; экзон 20 представляет собой SEQ ID NO: 9; интрон между экзоном 19 и экзоном 20 представляет собой SEQ ID NO: 10; экзон 21 представляет собой SEQ ID NO: 11, и сплайсированная последовательность экзонов 19-20-21 представляет собой SEQ ID NO: 12. HEK293Т клетки высевали в 6-луночный планшет за 24 ч до трансфекции. Трансфекцию проводили, используя смесь Opti-MEM (GIBCO ref. 31985), ИКВКАР мини-гена и Fugene HD (PROMEGA ref. E2311), выращивали в среде DMEM, содержащей HEK293Т клетки, при 37°C. Соотношение Opti-MEM, мини-гена и Fugene составля-

ло примерно 9:1,5:1, при общем объеме трансфицирующей смеси 150 мкл/лунку.

После 4 ч трансфекции клетки высевали в 96-луночный планшет, покрытый поли-L-лизином (SIGMA cat.P4707), для обработки исследуемыми соединениями, которая производилась через 24 ч. Добавление соединений проводили в 8 концентрациях, каждую из которых получали разведением в PBS с финальной концентрацией ДМСО 0,5%. После 24 ч обработки клетки промывали PBS в покрытых поли-L-лизином 96-луночных планшетах и затем собирали с помощью лизирующего буфера Passive Lysis Buffer (Promega cat.E196). Лизат клеток переносили в черно-белый 96-луночный планшет и проводили анализ коррекции сплайсинга с помощью люминометра Glomax (PROMEGA GloMax® 96 люминометр для микропланшетов с двойными инжекторами cat.E6521) и реагентов Promega Dual Glo Firefly и Stop and Glo Renilla (Cat.E196). Способность исследуемых соединений корректировать и промотировать включение экзона 20 отражалась в усилении сигнала Firefly. Сигнал Renilla, который не зависит от включения экзона 20, использовали для внесения поправки на число клеток. По соотношению сигналов Firefly и Renilla строили кривую зависимости ответа от дозировки, в которой соотношения Firefly/Renilla для кинетина и ДМСО служили положительным и отрицательным контролем, соответственно.

В табл. 3 приведены данные EC_{50} для репрезентативных соединений (Соед. №), протестированных в первичном анализе, а в табл. 4 приведена максимальная эффективность ($E_{\text{макс}}$, %) для репрезентативных соединений (Соед. №), протестированных в первичном анализе.

Таблица 3

Соед. №	EC_{50} (мкМ)	Соед. №	EC_{50} (мкМ)	Соед. №	EC_{50} (мкМ)
(5)	63,50	(205)	6,41	(309)	2,08
(15)	157,90	(207)	75,80	(310)	1,50
(25)	9,35	(208)	107,00	(311)	0,56
(28)	122,85	(209)	12,20	(312)	2,29
(32)	60,00	(210)	69,20	(313)	7,48
(34)	26,60	(211)	7,73	(314)	2,31
(37)	36,50	(214)	11,25	(315)	2,52
(48)	72,75	(217)	7,07	(316)	7,09
(49)	42,50	(218)	21,00	(317)	0,16
(55)	1,71	(220)	8,62	(318)	0,54
(56)	8,23	(222)	8,99	(319)	1,56
(57)	31,20	(224)	9,49	(320)	0,52
(58)	17,95	(225)	21,05	(321)	1,41
(73)	17,05	(226)	1,80	(324)	0,16
(77)	1-10 (RT-PCR) ^b	(227)	23,30	(326)	0,07
(81)	3,08	(228)	15,65	(327)	4,64
(84)	1-10 (RT-PCR) ^a	(230)	1,50	(328)	1,79
(90)	11,85	(233)	1,59	(329)	1,97

(94)	10-31,6 (RT-PCR) ^a	(234)	19,90	(331)	0,69
(95)	121,65	(238)	64,80	(332)	0,78
(100)	2,18	(239)	2,60	(334)	0,87
(104)	12,02	(240)	18,25	(338)	1,10
(105)	10,36 / только Firefly	(243)	17,00	(339)	1,31
(107)	4,58 / только Firefly ^c	(244)	7,05	(340)	0,95
(109)	12,16 / только Firefly ^c	(245)	15,45	(341)	4,16
(110)	4,92 / только Firefly ^c	(247)	5,41	(346)	1,42
(111)	9,3 / только Firefly ^c	(249)	0,72	(347)	0,77
(112)	5,33 / только Firefly ^c	(250)	62,80	(348)	0,70
(113)	5,17	(251)	3,65	(349)	0,29
(114)	6,59 / только Firefly ^c	(253)	11,85	(362)	0,22
(115)	5,92	(254)	13,20	(372)	3,71
(116)	31,80	(256)	17,35	(375)	2,18
(118)	10,50	(258)	15,75	(377)	7,21
(119)	11,20	(259)	0,38	(380)	4,38
(120)	2,75	(260)	3,43	(382)	1,31
(121)	17,30	(261)	2,62	(384)	1,08
(122)	5,65	(262)	28,45	(387)	0,33
(123)	4,90	(263)	27,40	(388)	0,68
(124)	2,41	(265)	7,33	(389)	0,73
(125)	6,52	(266)	8,52	(390)	0,74
(126)	4,73	(267)	2,40	(391)	1,02
(127)	5,45	(269)	1,39	(392)	1,9
(128)	15,45	(270)	0,59	(393)	7,4

(129)	5,60		(271)	0,29		(395)	1,8
(130)	8,90		(272)	2,60		(398)	0,94
(131)	7,00		(273)	0,62		(466)	3,66
(133)	11,81		(274)	0,42		(471)	1,63
(134)	6,25		(275)	0,75		(472)	1,16
(135)	9,06		(276)	1,13		(473)	2,1
(136)	7,52		(277)	0,46		(475)	3,16
(137)	7,25		(278)	6,37		(477)	2,28
(138)	12,75		(282)	0,42		(479)	3,23
(142)	16,10		(285)	6,78		(480)	1,17
(144)	7,70		(287)	7,56		(481)	4,14
(146)	9,41		(289)	0,87		(482)	11,12
	1-10						
(150)	(RT-PCR) ^a		(290)	2,04		(483)	1,26
(154)	22,25		(291)	3,47		(486)	2,57
(155)	22,25 ^a		(292)	0,24		(487)	6,1
(156)	15,80		(293)	1,78		(488)	1,02
(158)	13,40		(294)	0,44		(489)	1,21
	1-10						
(159)	(RT-PCR) ^a		(296)	1,81		(490)	0,62
(162)	48,70		(297)	4,09		(491)	0,48
(170)	49,55		(299)	1,30		(493)	3,05
(181)	8,40		(300)	10,00		(496)	1,03
(184)	3,62		(302)	1,42		(497)	5,56
(188)	11,70		(303)	1,51		(499)	1,67
(191)	5,92		(304)	4,14		(500)	3
(192)	7,13		(305)	0,43		(505)	8,07
(194)	4,49		(306)	0,70		(506)	1,14
(198)	5,01		(307)	0,21		(507)	0,77
(202)	9,35		(308)	0,15			

^a Ингибитор Firefly.

^b Взаимодействие с Renilla.

^c Взаимодействие с Renilla/только Firefly.

Таблица 4

Соед. №	Е _{макс} (%)	Соед. №	Е _{макс} (%)	Соед. №	Е _{макс} (%)
(1)	19	(190)	68	(325)	20
(3)	59	(191)	231	(326)	287
(6)	21	(192)	210	(327)	145
(7)	39	(194)	241	(328)	184
(8)	25	(195)	81	(329)	209
(10)	21	(196)	7	(330)	20
(12)	54 ^a	(197)	14	(331)	209
(13)	16	(198)	125	(332)	189
(14)	53	(199)	22	(333)	51
(16)	67	(200)	11	(334)	177
(18)	39	(201)	27	(335)	35
(20)	22	(202)	137	(336)	20
(22)	49	(203)	27,00 ^a	(337)	23
(23)	34	(204)	27	(338)	222
(26)	66	(205)	27	(339)	188
(28)	98	(206)	27	(340)	220
(36)	18	(207)	109	(341)	155
(38)	5	(208)	83	(342)	16
(41)	35	(209)	176	(344)	18,35
(44)	19	(210)	104	(346)	181
(45)	56	(211)	204	(347)	186,5
(47)	99	(212)	71	(348)	171
(54)	13	(213)	36	(349)	227
(55)	173	(214)	197	(350)	49,5
(56)	152	(216)	16	(351)	22
(58)	155	(217)	151	(352)	25
(60)	13	(218)	154	(353)	78
(65)	32	(220)	153	(354)	57,5
(67)	13	(221)	86	(355)	26
(68)	62	(222)	146	(356)	17
(72)	39	(223)	95	(359)	31,5
(73)	133	(224)	139	(360)	12,3

037663

(74)	64	(225)	114	(361)	9,8
(76)	69	(226)	191	(362)	250
(77)	321 (RT-PCR) ^b	(227)	163	(363)	53,2
(79)	43	(228)	152	(364)	18,2
(83)	4	(229)	55	(365)	22,4
(84)	250,6 (RT-PCR) ^a	(230)	216	(366)	19,2
(85)	96	(231)	77	(367)	94
(86)	29	(232)	59	(368)	2,4
(87)	46	(233)	152	(369)	57,8
(88)	33	(234)	94	(370)	33
(89)	21	(235)	80	(371)	82
(90)	159	(236)	83	(372)	125,5
(93)	63	(237)	21	(373)	25,1
(94)	180,1 (RT-PCR) ^a	(238)	64	(374)	34,2
(95)	103	(239)	147	(375)	133,5
(96)	65	(240)	124	(376)	23,5
(99)	47	(241)	13	(377)	101,3
(100)	235	(242)	31	(378)	31,8
(102)	52	(243)	120	(379)	95
(104)	246	(244)	150	(380)	108
(105)	134,5 / Только Firefly ^c	(245)	122	(381)	63,4
(106)	14	(246)	22	(382)	192,7
(107)	183,5 / Только Firefly ^c	(247)	215	(383)	30,3
(108)	172 (RT-PCR) ^a	(248)	10	(384)	151,5
(109)	128 / Только Firefly ^c	(249)	256	(385)	46
(110)	193 / Только Firefly ^c	(250)	63	(386)	69,2
(111)	191 / Только Firefly ^c	(251)	258	(387)	238,4

(112)	110,85 / Только Firefly ^c	(252)	43	(388)	215,3
(113)	132	(253)	187	(389)	211
(114)	174 / Только Firefly ^c	(254)	145	(390)	201
(115)	174	(255)	42	(391)	193,2
(116)	112	(256)	129	(392)	134,5
(117)	23	(257)	62	(393)	85,2
(118)	112	(258)	165	(394)	4,8
(119)	114	(259)	109	(395)	180,5
(120)	166	(260)	130	(396)	38,7
(121)	189	(261)	143	(397)	26,3
(122)	256	(262)	64	(398)	176
(123)	92	(263)	105	(400)	11,4
(124)	180	(264)	44	(401)	41,2
(125)	225	(265)	119	(402)	21
(126)	155	(266)	106	(403)	39
(127)	264	(267)	183	(404)	51
(128)	155	(268)	19	(406)	20
(129)	169	(269)	119	(411)	55
(130)	201	(270)	218	(415)	10,9
(131)	190	(271)	206	(426)	59
(132)	67,7 (RT-PCR) ^d	(272)	155	(438)	44
(133)	143	(273)	254	(441)	42,8
(134)	174	(274)	259	(442)	58,6
(135)	194	(275)	230	(456)	52,3
(136)	143	(276)	188	(458)	73,1
(137)	214	(277)	197	(463)	90
(138)	174	(278)	141	(465)	26,3 / RT-PCR ^d
(139)	52,2 (RT-PCR) ^d	(279)	54	(466)	221
(141)	103	(280)	25	(469)	13,3
(142)	121	(281)	17	(470)	76,8

(143)	24	(282)	233	(471)	149
(144)	127	(283)	29	(472)	151
(145)	59	(284)	27	(473)	130,2
(146)	154	(285)	115	(474)	24,9
(147)	80	(286)	38	(475)	136,5
(148)	62	(287)	106	(476)	25,5
(150)	320 (RT-PCR) ^a	(288)	56	(477)	107,5
(151)	73	(289)	128	(478)	84,1
(152)	35	(290)	238	(479)	143,5
(153)	20	(291)	165	(480)	155,5
(154)	151	(292)	312	(481)	93,4
(155)	151 ^a	(293)	169	(482)	99,1
(156)	73	(294)	183	(483)	138
(158)	20	(295)	54	(484)	40,2
(159)	228 ^a	(296)	178	(485)	72,3
(160)	85	(297)	150	(486)	150,5
(161)	65	(298)	21	(487)	114,2
(162)	103	(299)	216	(488)	206,5
(163)	35	(300)	84	(489)	131
(164)	68	(301)	45	(490)	176,5
(165)	59	(302)	176	(491)	155
(166)	80	(303)	243	(492)	54,5
(167)	37	(304)	166	(493)	168
(168)	54	(305)	284	(494)	14,1
(170)	92	(306)	247	(495)	13,9
(171)	48	(307)	292	(496)	233
(172)	61	(308)	310	(497)	120,5
(173)	30	(309)	194	(498)	37,7
(174)	37	(310)	191	(499)	156,5
(175)	29	(311)	221	(500)	141
(176)	48	(312)	195	(501)	18,1
(177)	60	(313)	102	(502)	28
(178)	76	(314)	198	(503)	27,2
(179)	49	(315)	165	(504)	80
(180)	28	(316)	108	(505)	139,5
(181)	122	(317)	223	(506)	144,5
(182)	20	(318)	186	(507)	167
(184)	169	(319)	204	(508)	80
(185)	22	(320)	208	(509)	40,8
(186)	17	(321)	197	(510)	20
(187)	111	(322)	21	(511)	35,15
(188)	145	(323)	26	(512)	43,7
(189)	33	(324)	226		

^a Ингибитор Firefly.

^b Взаимодействие с Renilla.

^c Взаимодействие с Renilla/только Firefly.

Пример 45. Вторичный анализ.

Соединения с ЕС_к <2 мкМ в первичном анализе (см. пример 44) использовали во вторичном анализе

для обработки FD фибробластов. Анализ сплайсинга ИКВКАР в FD фибробластах использовали для валидации результатов наиболее активных соединений, полученных в первичном анализе *in vitro*. FD фибробласты GM04663 приобретали в Coriell Cell Repository и выращивали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) (GIBCO ref. 11995-065). В среду добавляли 2 mM L-глутамин, 1% пенициллин/стрептомицин и 10% фетальной бычьей сыворотки (SIGMA cat. 12306C). Клетки высевали в 6-луночные планшеты и обрабатывали через 24 ч после посева. Соединения добавляли в среду в двух разных концентрациях (0,08 и 0,8 мкМ). Клетки обрабатывали также кинетином 200 мкМ и ДМСО 0,5%. Испытуемые соединения и кинетин разводили в PBS с финальной концентрацией ДМСО 0,5%. После 24 ч обработки всю РНК экстрагировали с помощью QIAzol (QUIAGEN cat. 79306) по методике производителя. Затем проводили обратную транскрипцию (RT) с 0,5 мкг выделенной РНК, oligo(dT), случайными праймерами и обратной транскриптазой Superscript III (INVTROGEN cat. 18080-044) по методике производителя. Для исследования сплайсинга применяли полуколичественный ПЦР с использованием кДНК эквивалентов 75 нг исходной РНК в реакционной смеси объемом 20 мкл, с применением Go Taq Green Master Mix (PROMEGA ref. M712C) и специфических праймеров, которые распознают экзон 19 (EXON19F: CCT GAG CAG CAA TCA TGT G; SEQ ID NO: 1) и экзон 23 (EXON23R: TAC ATG GTC TTC GTG ACA TC; SEQ ID NO: 2) в ИКВКАР. Проводили 35 циклов ПЦР реакции (94°C в течение 30 с; 58°C в течение 30 с; 72°C в течение 30 с) в C1000 ThermoCycler (BIORAD). Продукты ПЦР отделяли в 1,5% агарозном геле (INVITROGEN ref. 16500), окрашенном бромидом этидия (SIGMA E1501). Полосы визуализировали УФ-светом с помощью прибора Alphamager 2200 (ALPHA INNOTECH). Полоса ИКВКАР дикого типа соответствует 363 парам оснований (bp), а полоса мутантной ИКВКАР соответствует 289 парам оснований (bp) из-за перескока экзона 20. Относительную интенсивность полос определяли, оценивая интегральную плотность, определенную программой ImageJ. Корректность сплайсинга измеряли как соотношение транскрипта дикого типа к общему количеству транскриптов (мутантные + дикый тип). Эти значения нормализовывали с помощью значений корректности сплайсинга для образцов, обработанных кинетином и ДМСО, как положительного и отрицательного контроля. Полученные результаты использовали для подтверждения данных, полученных в первичном анализе, и для отсева соединений по их активности *in vitro*.

В табл. 5 приведены данные по % включения экзона (нормализованные) для репрезентативных соединений в различных концентрациях (мкМ), полученные во вторичном анализе.

Таблица 5

Соединение №	Концентрация (мкМ)	% включения экзона, нормализованный	Стандартное отклонение
Кинетин	200	100	8.20
(271)	0.08	62.17	15.10
(271)	0.8	106.66	8.20
(274)	0.08	37.94	7.70
(274)	0.8	99.03	10.50
(320)	0.08	47.12	3.00
(320)	0.8	103.47	7.60
(302)	0.08	23.29	7.40
(302)	0.8	90.80	9.00
(319)	0.08	14.24	6.00
(319)	0.8	77.85	9.00
(347)	0.8	72.01	9.74
(347)	0.08	18.31	9.18
(346)	0.8	58.64	13.06

(346)	0.08	23.20	11.06
(100)	0.8	62.10	17.72
(100)	0.08	22.62	6.28
(348)	0.8	101.72	8.19
(348)	0.08	49.042	6.44
(349)	0.8	95.28	7.51
(349)	0.08	27.07	5.13
(362)	0.8	104.69	23.98
(362)	0.08	63.75	24.64
Кинетин	200	100	3.66
(275)	0.08	37.19	2.34
(275)	0.8	101.23	3.18
(269)	0.08	34.84	5.76
(269)	0.8	101.51	3.18
(230)	0.08	22.27	5.26
(230)	0.8	69.99	2.72
(270)	0.08	28.70	10.17
(270)	0.8	101.36	3.46
(372)	0.08	13.41	4.12
(372)	0.8	48.69	9.13
(107)	0.8	93.24	3.63
(107)	0.08	25.64	2.46
(285)	0.8	1.46	6.05
(285)	0.08	0.06	2.37

Пример 46. In vivo мышьяная модель семейной дизавтономии.

Соединение (100).

Соединение (100) вводили через зонд для принудительного питания в течение восьми дней в количестве 60, 30 и 10 мг/кг/сутки в трансгенной мышьяной модели семейной дизавтономии (FD). Группа для каждой дозировки и контрольная группа (только носитель) состояли из 6 мышьяей. У мышьяей был неограниченный доступ к еде и воде, и изменения веса тела отслеживали на ежедневной основе. На восьмой день мышьяам вводили последнюю дозу и через 1 ч мышьяей забивали и вскрывали. Извлекали плазму крови, печень, почки, сердце и мозг. Проводили анализ сплайсинга во всех тканях и подтверждали наличие (100) в плазме крови. Соединение (100) улучшало сплайсинг в почках, сердце и печени во всех протестированных дозировках (дозировки = 10, 30 и 60 мг/кг/сутки). В печени соединение (100) при 30 мг/кг/сутки обеспечивало такой же уровень корректности, который наблюдался при введении кинетина в количестве 400 мг/кг/сутки. В сердце соединение (100) при 10 мг/кг/сутки улучшало сплайсинг более эффективно, чем кинетин в дозировке 400 мг/кг/сутки. В почках не было значительных изменений в сплайсинге после введения кинетина в количестве 400 мг/кг/сутки, но наблюдались улучшения при применении соединения (100) даже в количестве 10 мг/кг/сутки. Соединение (100) работало в мозге и ректировало сплайсинг в дозировках 30 и 60 мг/кг, в то время как после 8 дней введения кинетина в количестве 400 мг/кг/сутки заметных изменений в мозге не наблюдалось.

В печени было показано, что введение соединения (100) в количестве 30 мг/кг/сутки повышало уровень белка ИКАР, в то время как заметных изменений после 8 дней введения кинетина в количестве 400 мг/кг/сутки не наблюдалось.

Соединения (230) и (270).

Ежедневно готовили следующие растворы:

соединение (230) в 10% DMA/45% PEG 300/12% EtOH/33% стерильная вода; и

соединение (270) в 10% DMA/45% PEG 300/12% EtOH/33% стерильная вода.

Шести трансгенным мышьяам для каждой дозировки (60, 30 и 10 мг/кг/сутки) перорально вводили соединения с применением 20 мерных игл для принудительного кормления (Fine Science Tools Inc., CA, USA) в течение 8 дней. Шести трансгенным мышьяам ежедневно перорально вводили раствор 10% DMA/45% PEG 300/12% EtOH/33% стерильная вода в течение того же периода времени. У мышьяей был

неограниченный доступ к еде и воде, и изменения веса тела отслеживали на ежедневной основе. На восьмой день мышам вводили последнюю дозу, и через 1 час мышей забивали и вскрывали. Извлекали плазму крови, легкие, мышцы, печень, сердце, мозг, почки, седалищный нерв и тройничный нерв. Сплайсинг оценивали по RT-PCR, а белок ИКАР определяли методом вестерн-блоттинга.

Результаты.

Данные, приведенные на фиг. 1А-6 для репрезентативных соединений (100), (230) и (270), показывают, что данные соединения могут применяться для улучшения включения экзона 20.

Пример 47. Выделение белка и вестерн-блоттинг.

Экстракты белков получали путем гомогенизации печени или пеллет клеток в RIPA буфере (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4; NaCl 150 mM; NP-40 1%; деоксихолат натрия 0,5%; SDS 0,1%), содержащем коктейль ингибиторов протеаз (Sigma), DTT (100 мкМ) и PMSF (100 мкМ). Нерастворимые остатки отбрасывали после центрифугирования и определяли концентрацию белка с помощью набора для определения белка Pierce® 400 BCA (Thermo Scientific). 50 мкг белка отделяли на геле NuPage 4-12% Bis - Tris Gel (Invitrogen) и переносили в нитроцеллюлозную мембрану (Thermo Scientific). Мембрану блокировали в 5% обезжиренного молока в течение 1 ч при комнатной температуре и инкубировали в течение ночи при 4°C с кроличьим поликлональным антителом к С-терминальному участку человеческого ИКАР белка (Anaspec, 1:2000) или с мышинным моноклональным антителом к человеческому ИКАР белку (Sigma, 1:2000) и с кроличьим поликлональным антителом к актину (Sigma, 1:2000).

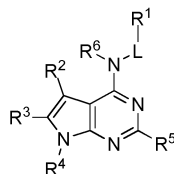
Мембраны промывали и инкубировали со вторичными антителами в течение 1 ч при комнатной температуре. Полосы белка визуализировали методом хемилюминесценции (Pierce® 407 ECL Western 408 Blotting Substrate, Thermo Scientific) с последующей экспозицией автордиографической пленки. Концентрации ИКАР в FD фибробластах сравнивали с концентрацией белка, обнаруженной в гетерозиготных (HET) фибробластах, как показано на фиг. 7.

Другие варианты осуществления

Следует понимать, что, несмотря на то что настоящее изобретение было раскрыто в связке с подробным описанием, приведенное выше описание является исключительно иллюстративным и не ограничивает объем настоящего изобретения, определяемый объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем приведенной ниже формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



(Ia)

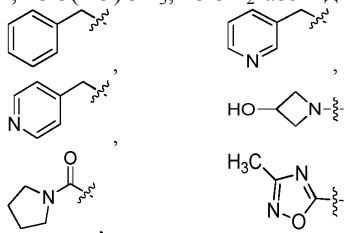
или его фармацевтически приемлемая соль, где

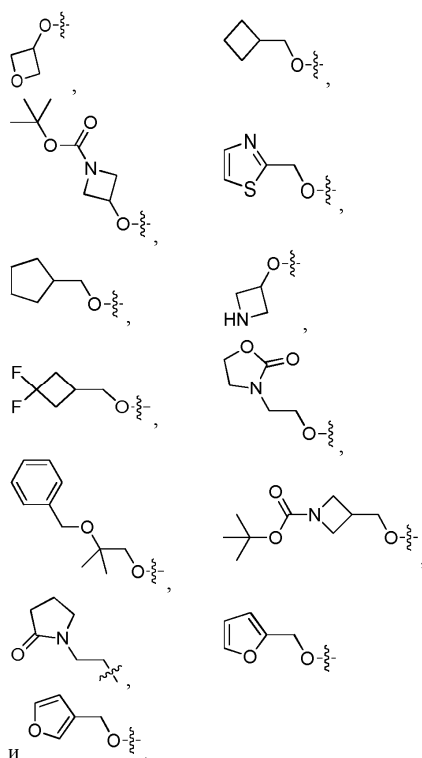
L представляет собой метилен;

R¹ выбран из группы, состоящей из фенила, 2-бензофурила, 4-хинолинила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{1A} группами; каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксигруппы и -C(=O)OH;

R² представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R³ выбран из группы, состоящей из H, азидогруппы, CN, метила, циклопропила, циклобутила, фенила, 3-пиридинила, N-морфолиногруппы, метоксигруппы, этоксигруппы, n-пропоксигруппы, изопропоксигруппы, n-бутоксигруппы, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -ONHCH₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CHF₂CH₃, -OCH₂CH₂NHC(=O)CH₃, циклобутоксигруппы, -OCH₂CH₂-O-фенила, -SCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -OC(=O)CH₃, -OCH₂-азетидинила, -OCH₂-оксетанила,





R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимыми R²⁰ группами;

R⁵ представляет собой галоген;

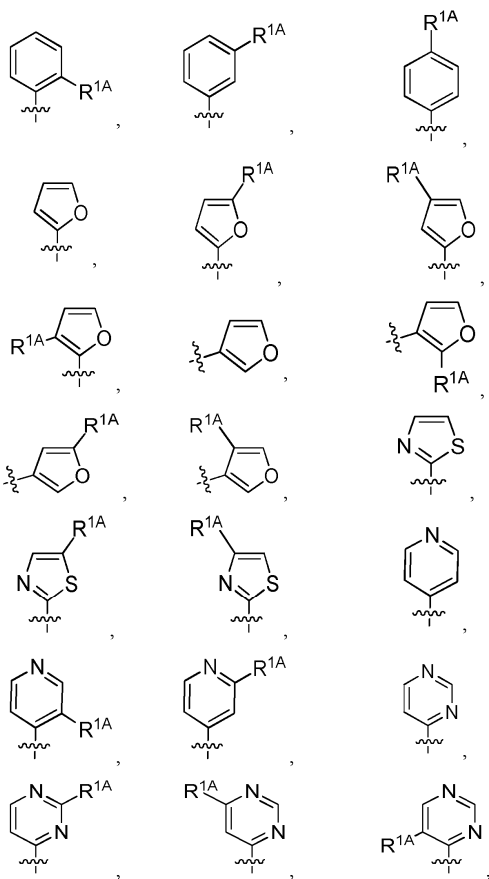
R⁶ представляет собой H;

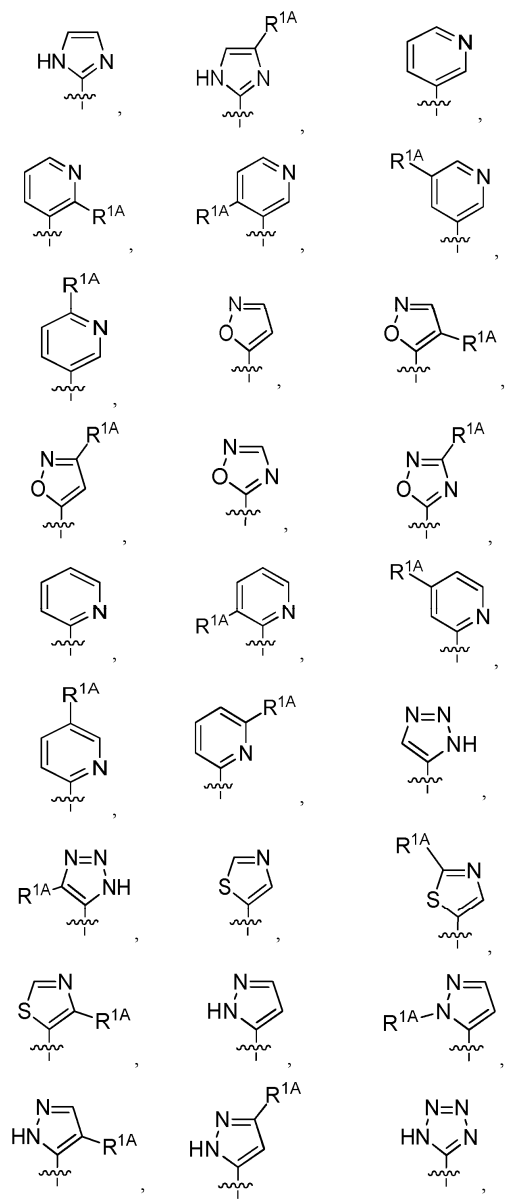
каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄цианоалкила, C₁₋₄гидроксиалкила, C₁₋₄алкоксигруппы, -(C₁₋₄алкил)-(C₁₋₄алкокси), -(C₁₋₄алкокси)-(C₁₋₄алкокси), C₁₋₄галогеналкоксигруппы, C₃₋₆циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклоалкила, аминогруппы, C₁₋₄алкиламиногруппы, ди(C₁₋₄алкил)-аминогруппы, карбамила, C₁₋₄алкилкарбамила, ди(C₁₋₄алкил)карбамила, C₁₋₄алкилкарбонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламиногруппы, аминокарбониламиногруппы, C₁₋₄алкиламинокарбонил-аминогруппы и ди(C₁₋₄алкил)аминокрбониламиногруппы;

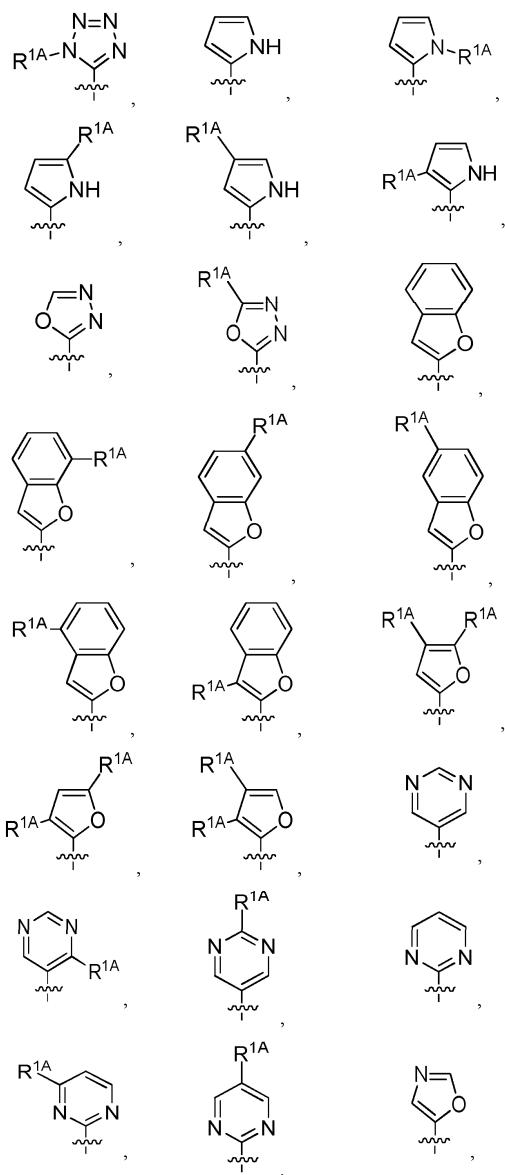
каждый "гетероарил" означает моноциклический или полициклический ароматический гетероцикл, содержащий в цикле 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S; и

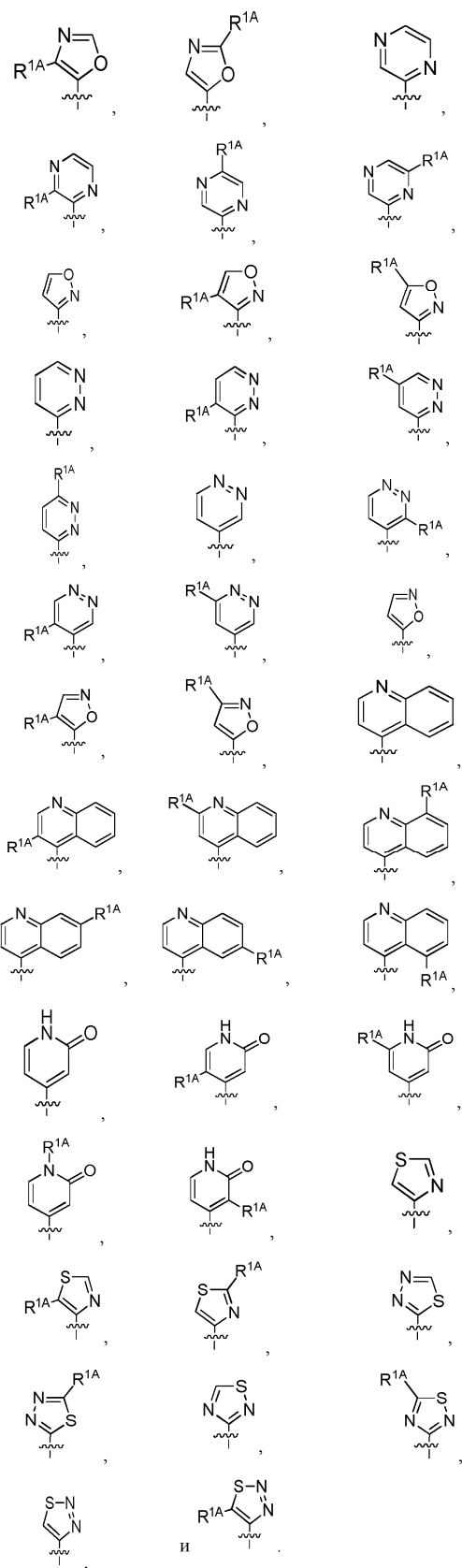
"гетероциклоалкил" означает неароматический моноциклический или полициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 циклообразующих гетероатома, выбранных из O, N или S.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R¹ выбран из группы, состоящей из:

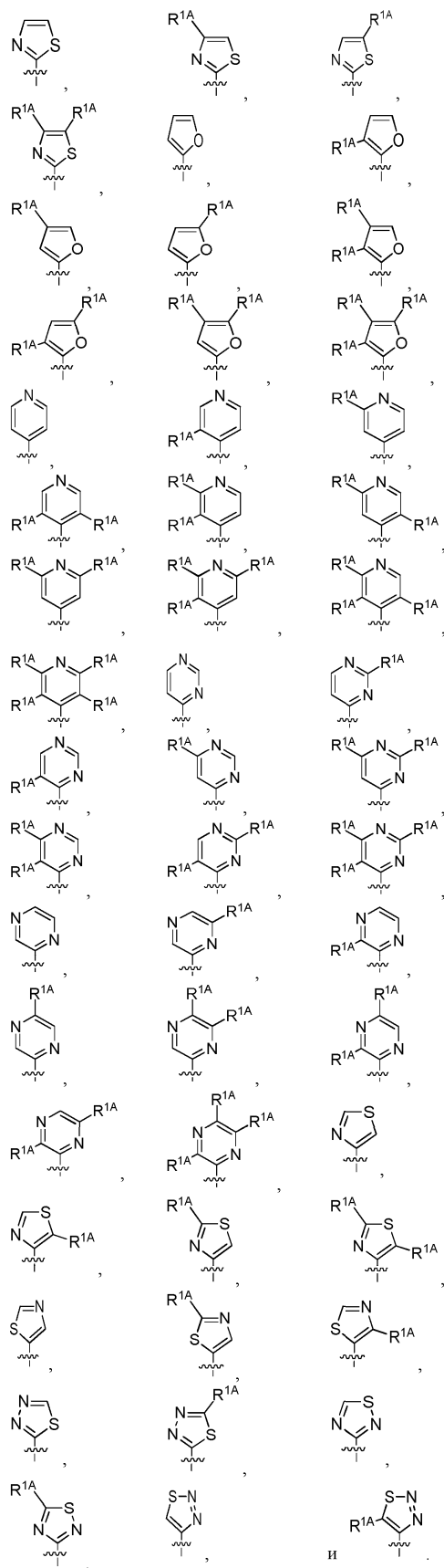






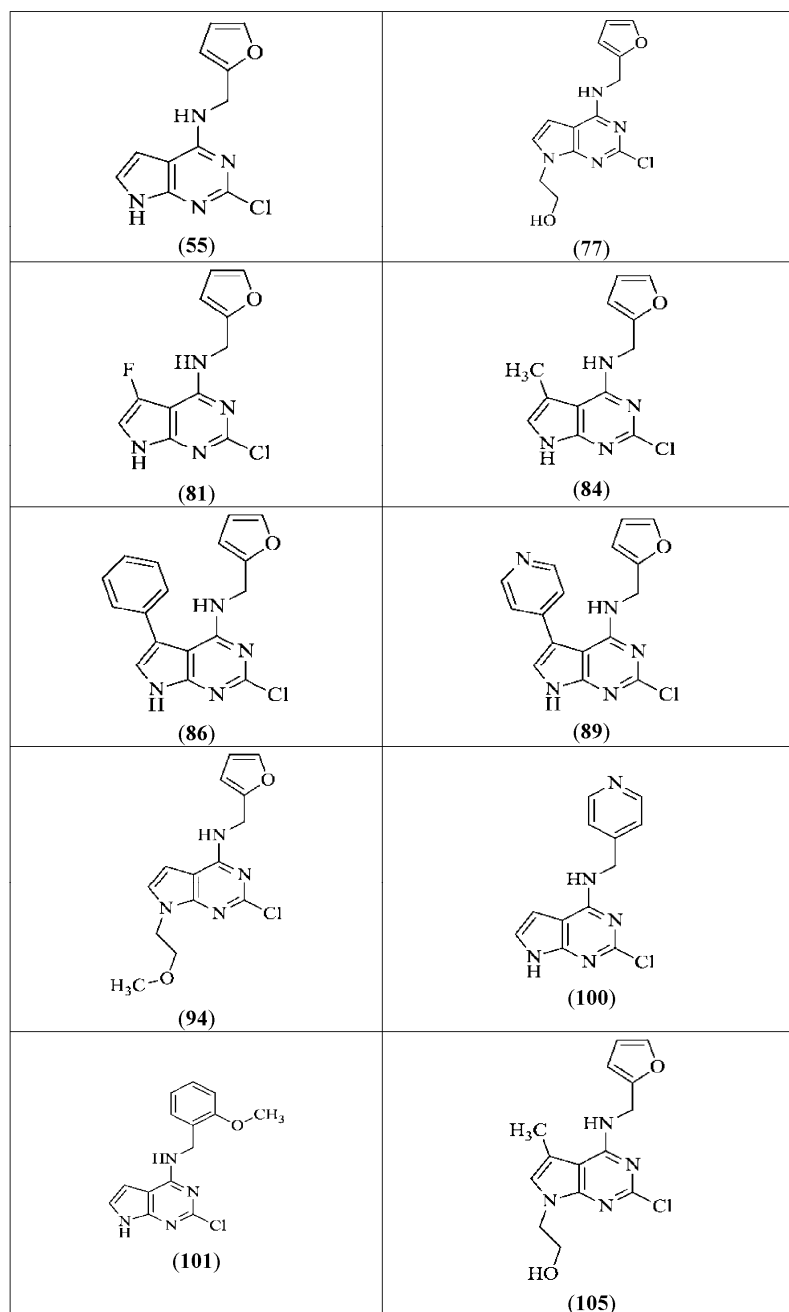


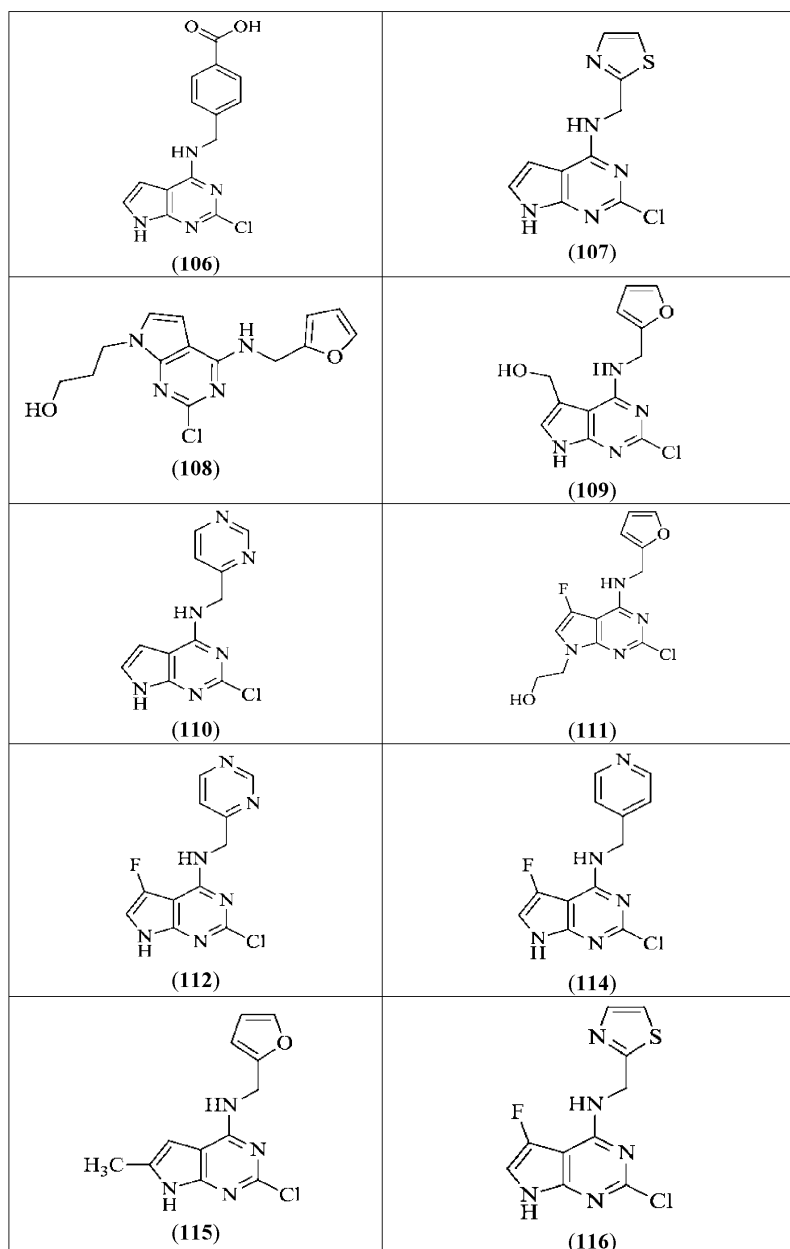
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R¹ выбран из группы, состоящей из:

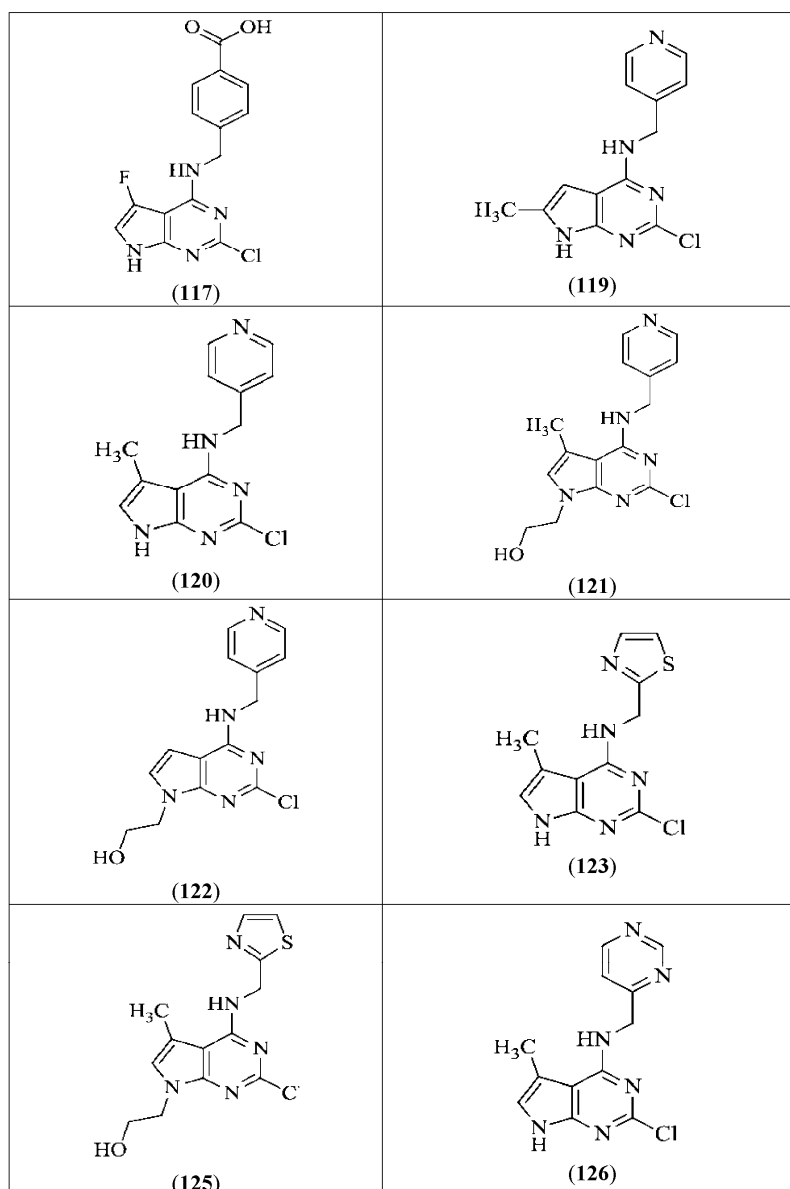


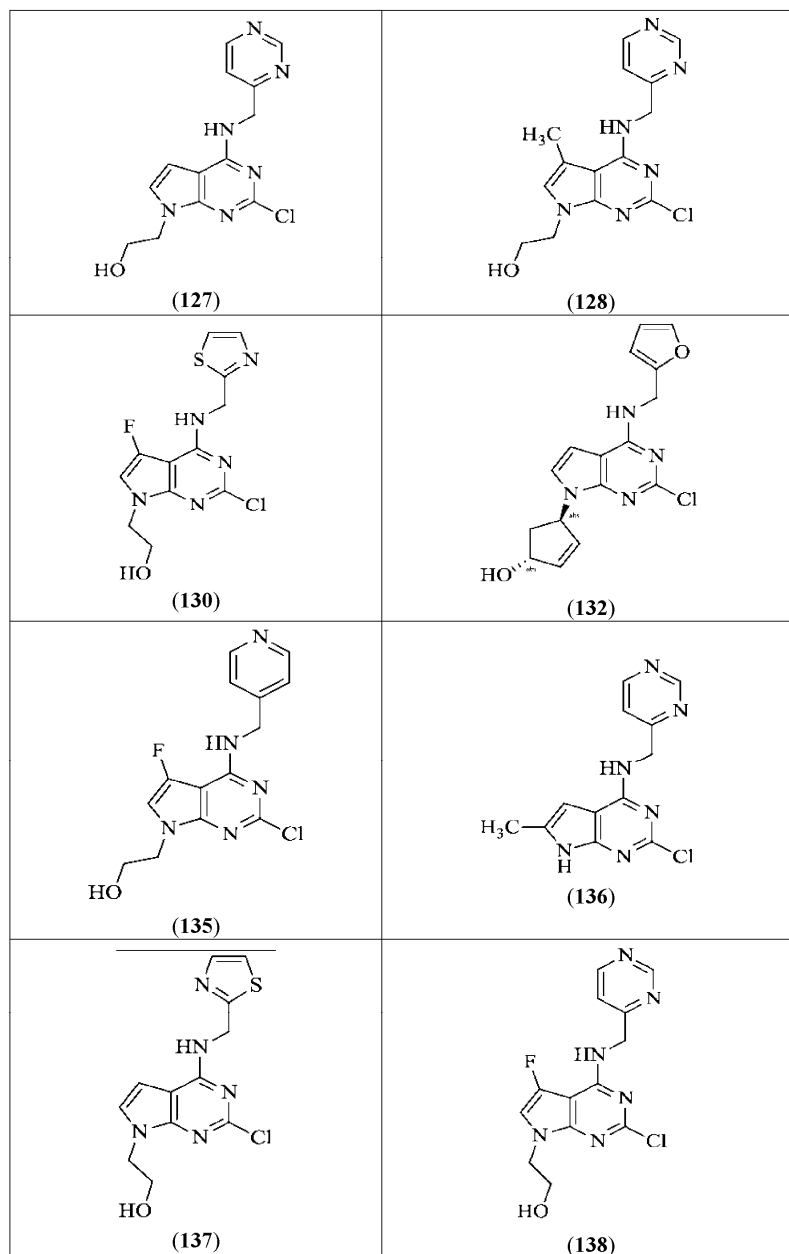
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^{20} группами.

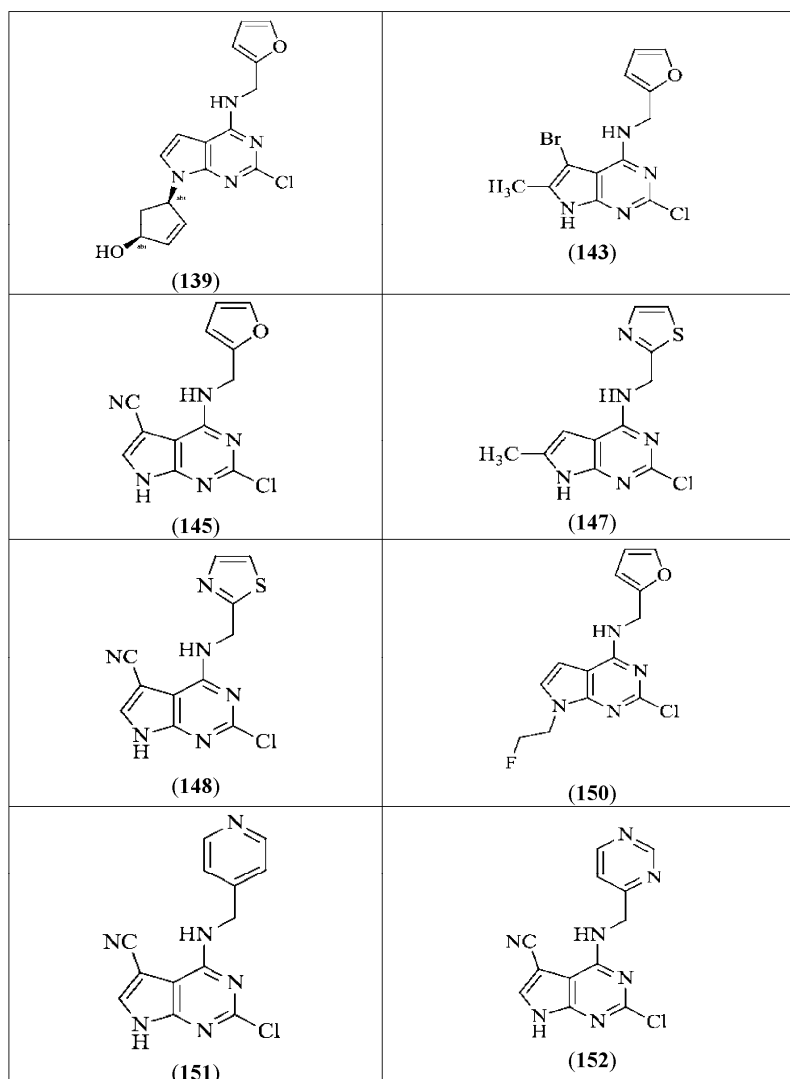
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:

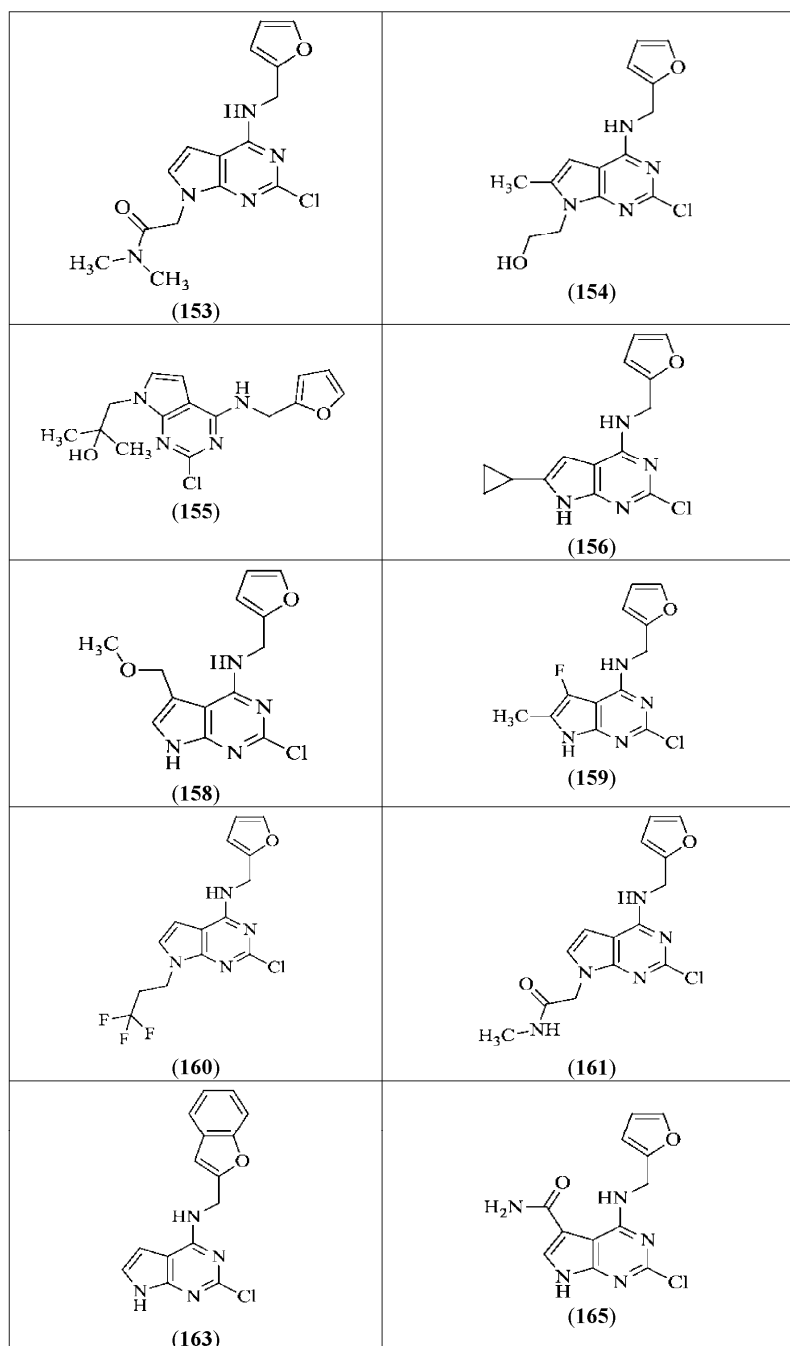


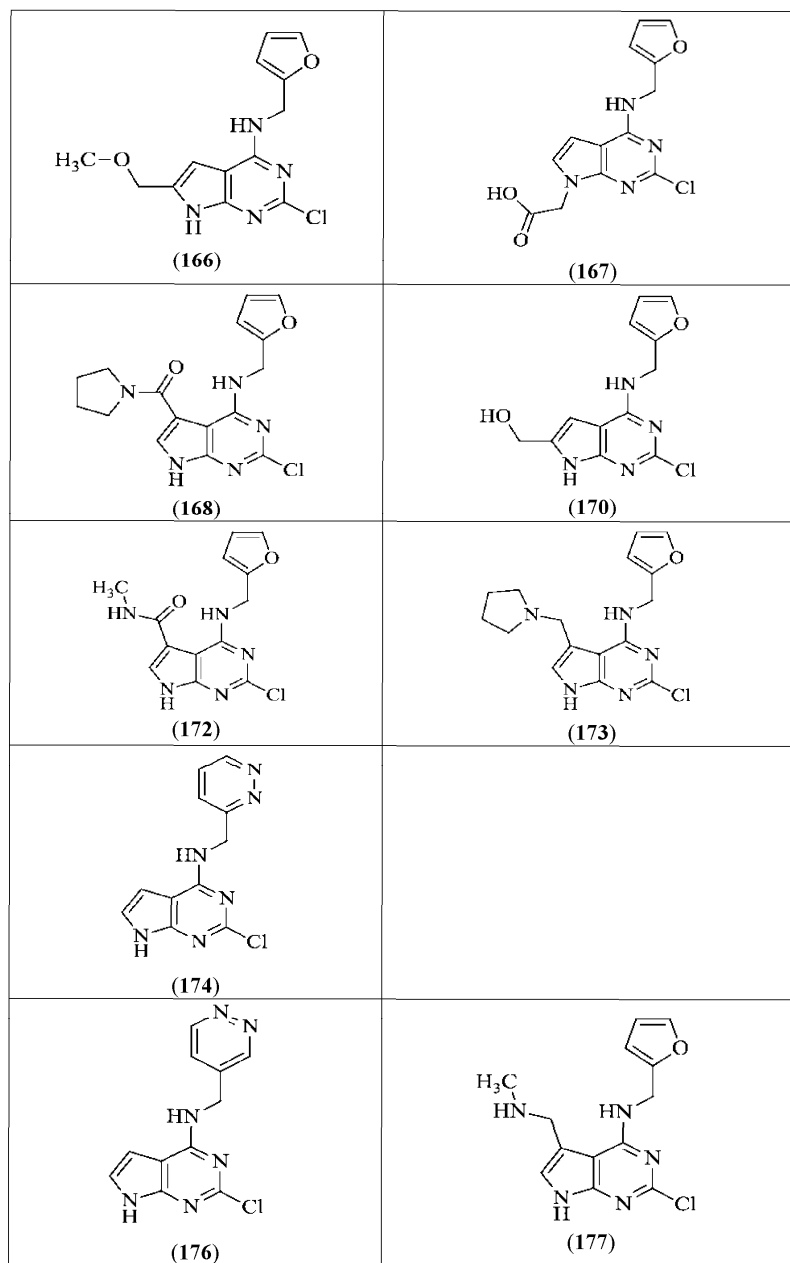


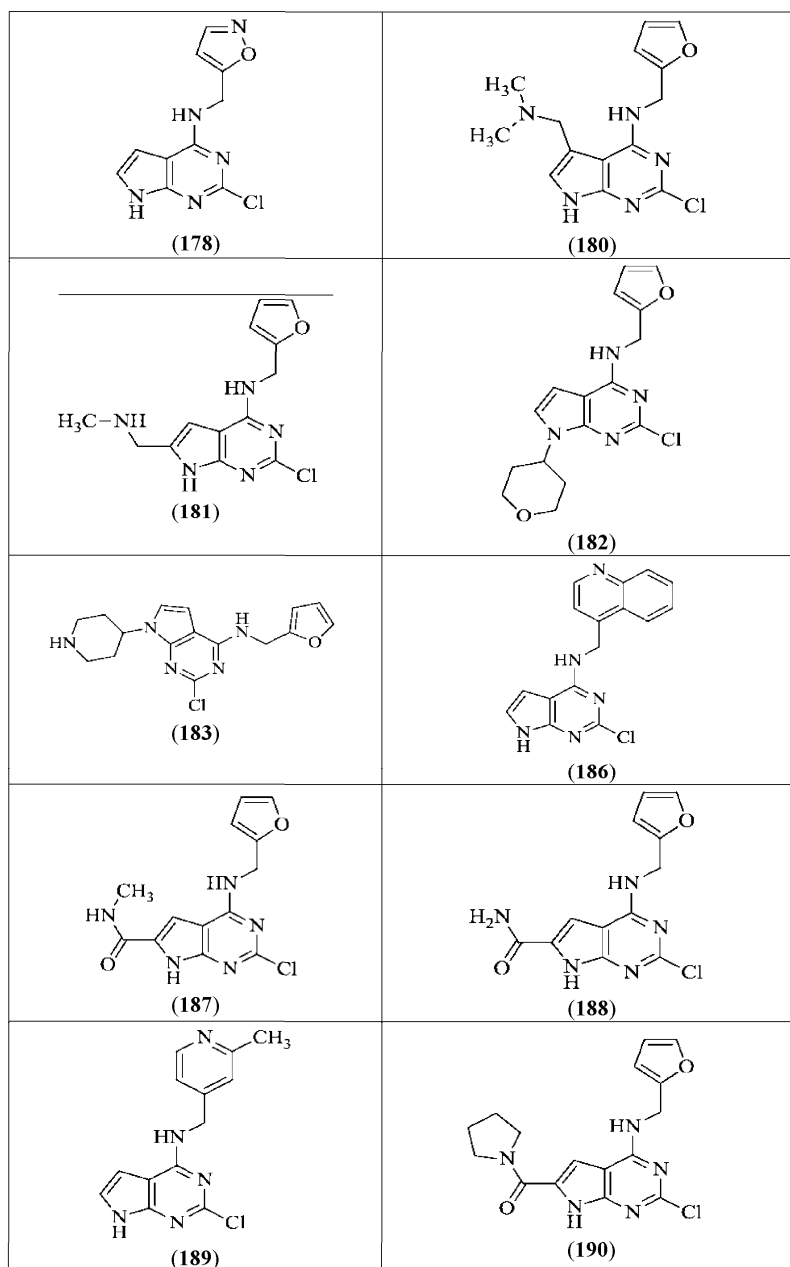


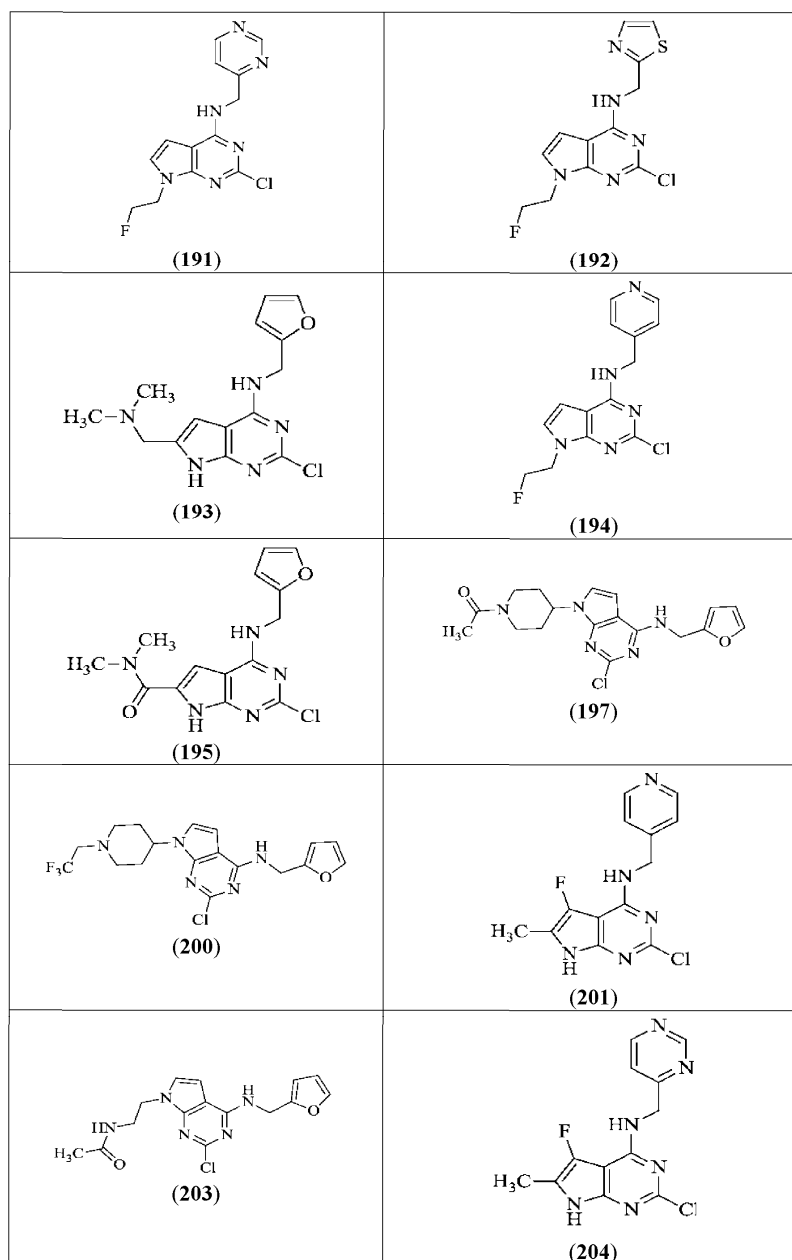


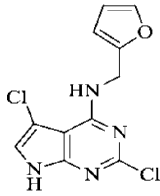
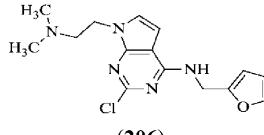
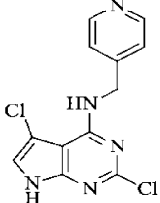
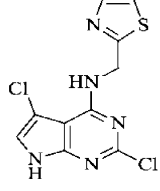
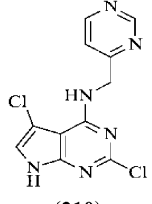
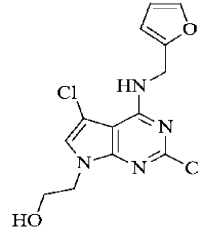
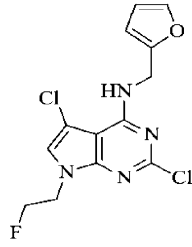
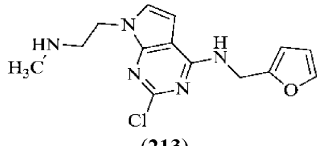
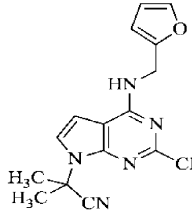
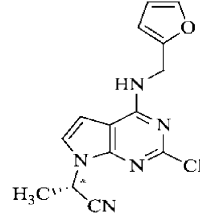


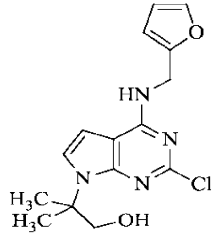
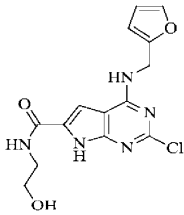
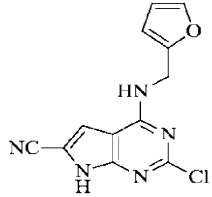
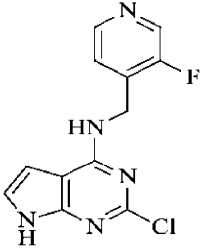
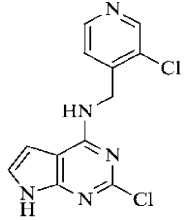
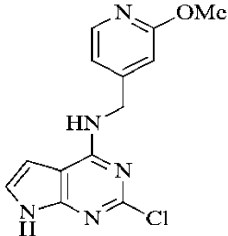
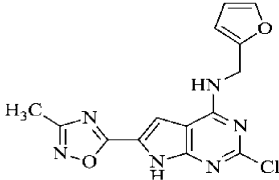
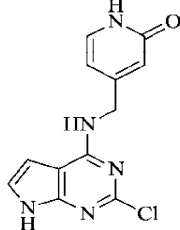
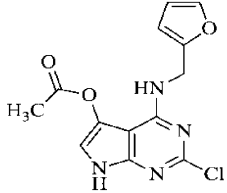
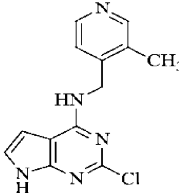


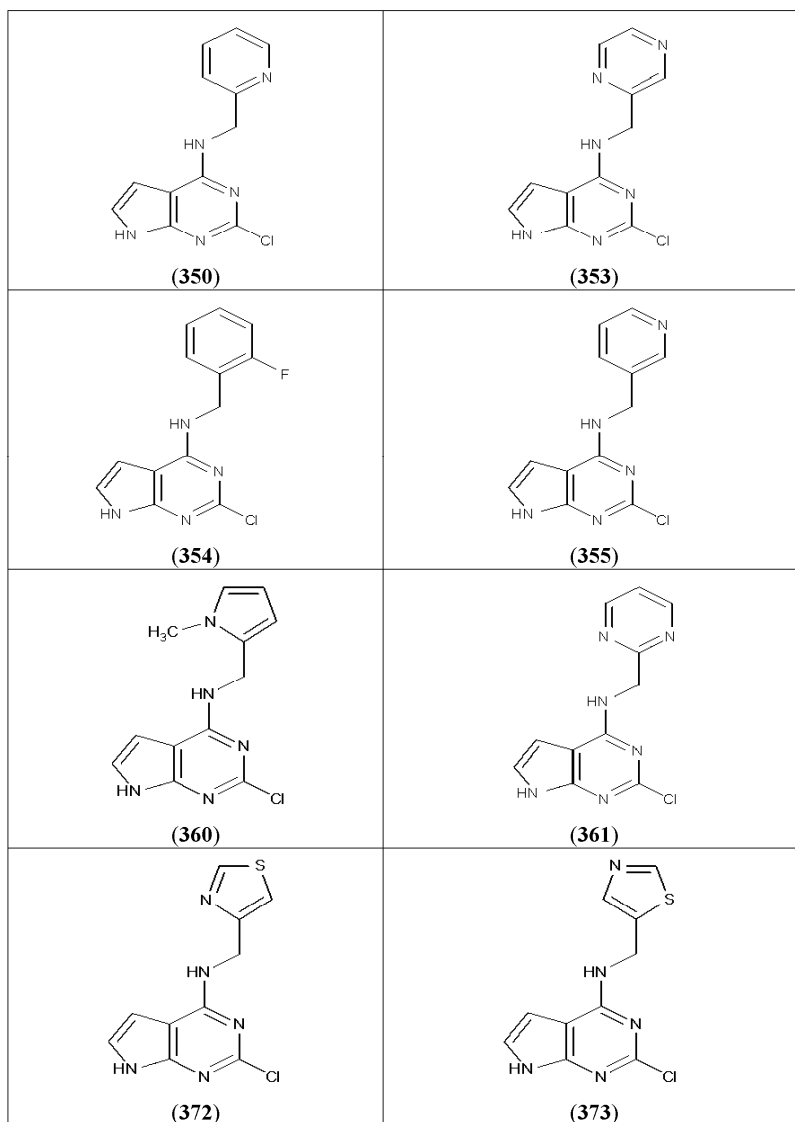


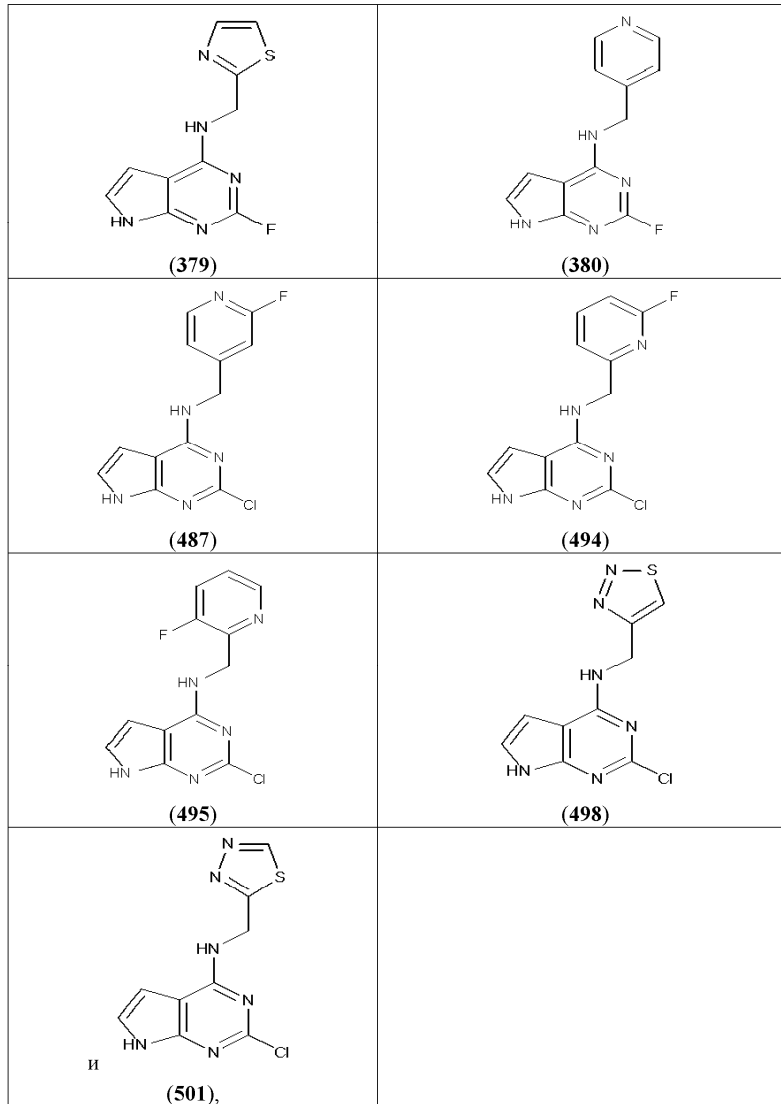




 <p>(205)</p>	 <p>(206)</p>
 <p>(207)</p>	 <p>(208)</p>
 <p>(210)</p>	 <p>(211)</p>
 <p>(212)</p>	 <p>(213)</p>
 <p>(215)</p>	 <p>(216)</p>

 <p>(219)</p>	 <p>(221)</p>
 <p>(223)</p>	 <p>(226)</p>
 <p>(228)</p>	 <p>(237)</p>
 <p>(246)</p>	 <p>(248)</p>
 <p>(252)</p>	 <p>(263)</p>

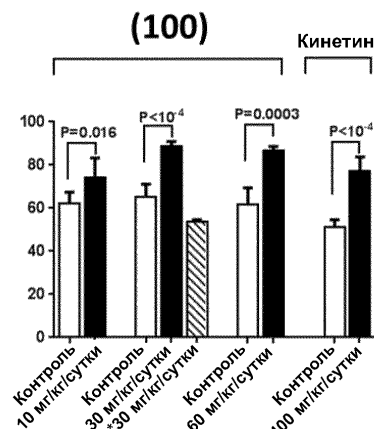




6. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, связанного с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

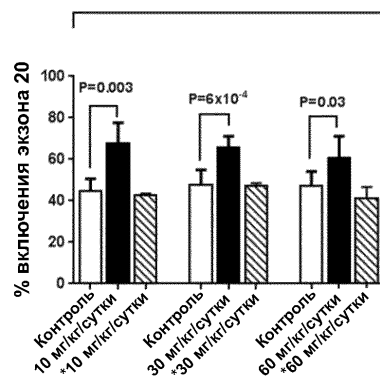
7. Способ лечения заболевания, связанного с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию, на которой субъекту вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п.7, в котором заболевание, связанное с одним или несколькими дефектами сплайсинга мРНК, представляет собой семейную дизавтономию.



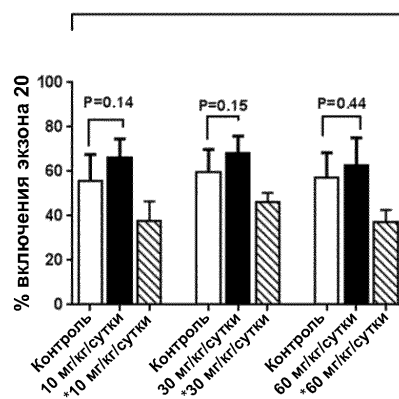
Фиг. 1А

(230)



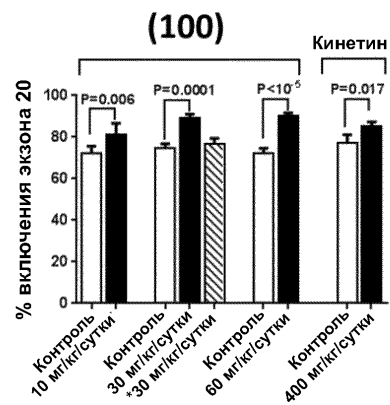
Фиг. 1В

(270)



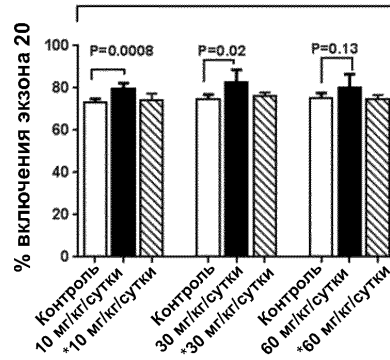
Фиг. 1С

(100)



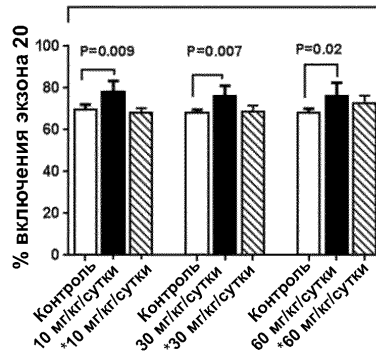
Фиг. 2А

(230)



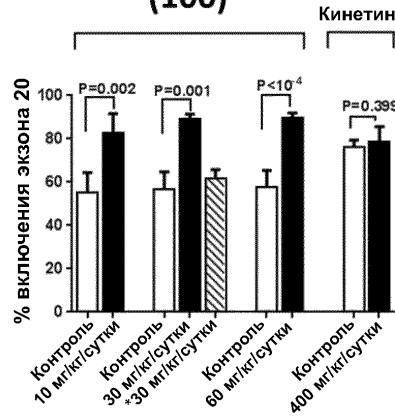
Фиг. 2В

(270)



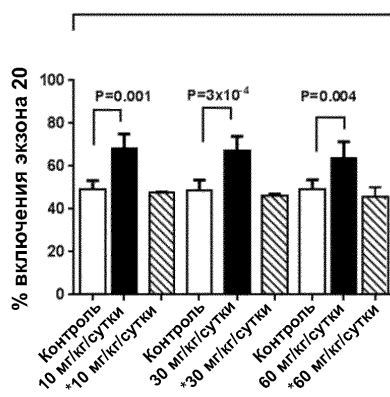
Фиг. 2С

(100)



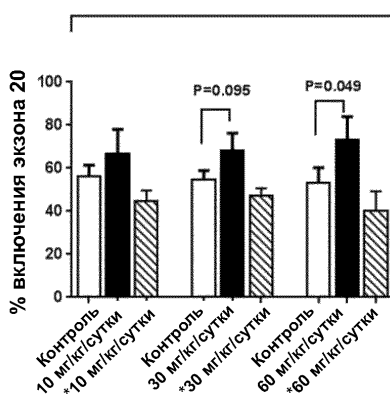
Фиг. 3А

(230)



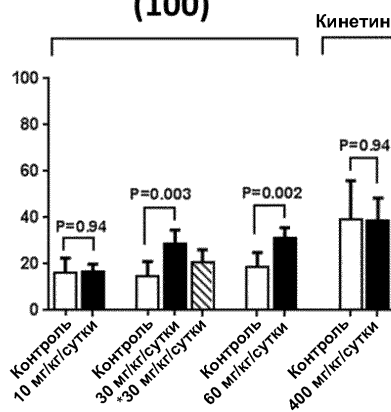
Фиг. 3В

(270)



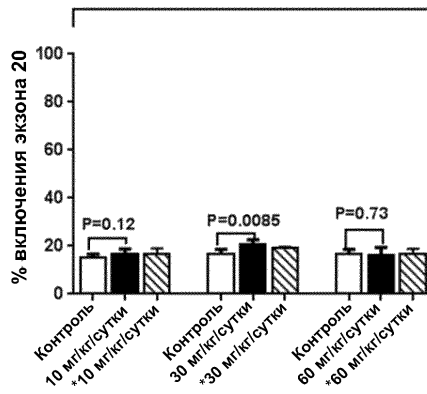
Фиг. 3С

(100)



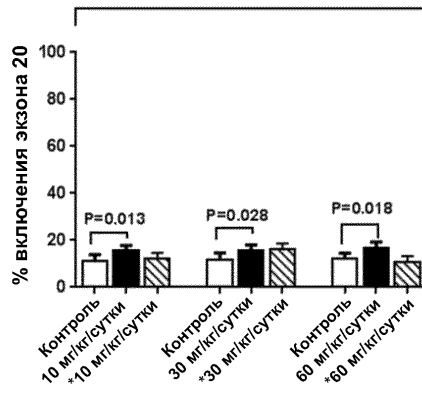
Фиг. 4А

(230)



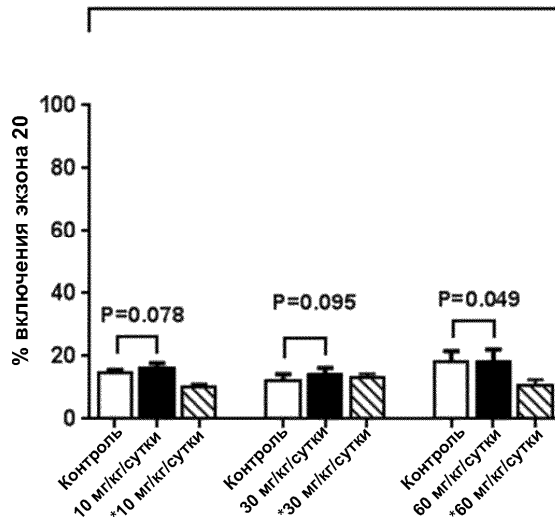
Фиг. 4В

(270)



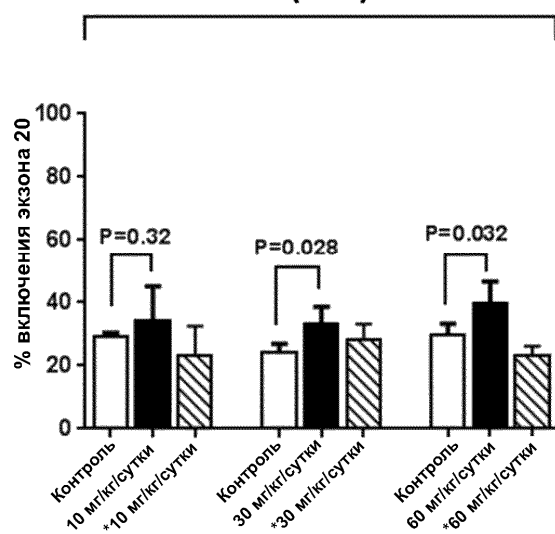
Фиг. 4С

(270)

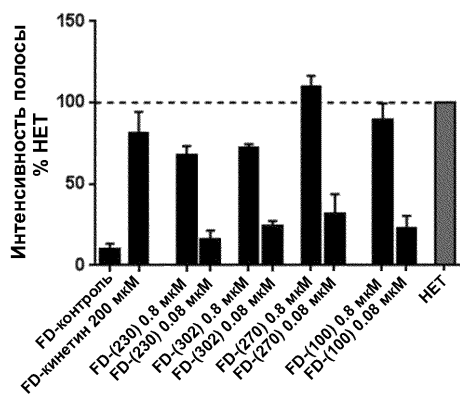


Фиг. 5

(270)



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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