

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391059** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.20

(22) Дата подачи заявки
2021.10.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/404* (2006.01)
A01N 43/52 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
C08K 5/3435 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ STAT, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/088,787; 63/123,337**

(32) **2020.10.07; 2020.12.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/071762**

(87) **WO 2022/077010 2022.04.14**

(71) Заявитель:
КИМЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Ян Бинь, Чжэн Сяочжан, Чжу Сяо
(US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения, содержащие их композиции и способы их применения.

A1

202391059

202391059

A1

СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ СТАТ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 63/088787, поданной 7 октября 2020 г., и предварительной заявке U.S. № 63/123337, поданной 9 декабря 2020 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимым для модулирования одного или большего количества передающих сигналы и активирующих транскрипцию белков ("СТАТ") посредством убиквитинирования и/или разложения с помощью соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и к способам применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

20 Путь передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP) является критически важным путем передачи сигнала, который регулирует ключевые регуляторные белки и обеспечивает разложение неправильно уложенных или аномальных белков. Из числа множества клеточных процессов UPP является важнейшим и наличие в нем дефектов или нарушение его баланса приводит к патогенезу ряда заболеваний. Присоединение убиквитина к конкретным белковым субстратам с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия E3-убиквитинлигаз.

30 Существует более 600 E3-убиквитинлигаз, которые способствуют протеканию убиквитинирования различных белков *in vivo*, которые можно разделить на четыре семейства: E3, содержащие домен HECT, E3, содержащие мотив U-box, E3, содержащие мономерный RING, и E3, состоящие из множества субъединиц. См., например, публикации: Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487) под названием "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases

identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling"; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307) под названием "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434) под названием "RING domain E3 ubiquitin ligases"; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437) под названием "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions"; и Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347) под названием "Roles of F-box proteins in cancer".

UPP играет ключевую роли в разложении быстро распадающихся и регуляторных белков, являющихся важными для ряда основных клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, модулирование рецепторов клеточной поверхности и ионных каналов, и презентацию антигена. Путь передачи сигнала участвует в нескольких формах злокачественных опухолей, в патогенезе нескольких генетических заболеваний (включая муковисцидоз, синдром Ангельмана и синдром Лиддла), в иммунном надзоре/патогенезе вирусных инфекций и в патологии атрофии мышц. Многие заболевания связаны с аномальным UPP и он оказывает неблагоприятное воздействие на клеточный цикл и деление клеток, клеточный ответ на стресс и на внеклеточные модуляторы, морфогенез нейронных сетей, модуляцию рецепторов клеточной поверхности, ионные каналы, секреторный путь, репарацию ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и биогенез органелл.

Недавно показано, что изменения, происходящие в этом процессе, вовлечены в патогенез нескольких заболеваний, как наследственных, так и приобретенных. Эти заболевания разделены на две основные группы: (а) такие, которые возникают вследствие утраты функции и возникающей в результате этого стабилизации некоторых белков, и (b) такие, которые возникают вследствие приобретения функции, т. е. аномального или ускоренного разложения целевого белка.

UPP используют для индуцирования селективного разложения белков, включая использование слияния белков с искусственно убиквитинированными целевыми белками и синтетическими малыми молекулами-зондами, для индуцирования зависимого от протеасомы разложения. Бифункциональные соединения, состоящие из лиганда, связывающего целевой белок, и лиганда E3-убиквитинлигазы, индуцируют опосредуемое протеасомой разложение

выбранных белков путем их рекрутмента в E3-убиквитинлигазу и последующего убиквитинирования. Эти подобные лекарственным средствам молекулы обеспечивают возможность временного регулирования экспрессирования белков. Такие соединения могут индуцировать инактивацию рассматриваемого белка при их добавлении к клеткам или при введении животному или человеку, и они могут быть применимыми в качестве биохимических реагентов и могут привести к созданию новой системы лечения заболеваний, в которой проводят удаление патогенных или онкогенных белков (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46).

В данной области техники постоянно необходимы эффективные средства лечения заболеваний, в особенности, гиперплазии и рака, такого как рак молочной железы. Однако неспецифическое воздействие и неспособность направленно действовать и модулировать одновременно белки определенных классов, такие как факторы транскрипции, являются препятствиями при разработке эффективных противораковых средств. Малые молекулы-терапевтические средства, которые эффективно используют разложение белка, опосредуемое E3-лигазой, для направленного воздействия на связанные с раком белки, такие как передающие сигналы и активирующие транскрипцию ("STAT"), являются перспективными в качестве терапевтических средств. Соответственно, сохраняется необходимость разработки соединений, которые являются средствами, обеспечивающими разложение STAT, применимых в качестве терапевтических средств.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

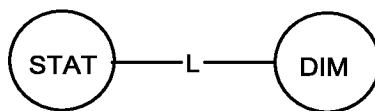
Настоящее изобретение относится к новым бифункциональным соединениям, которые обеспечивают рекрутинг белков STAT к E3-убиквитинлигазе для разложения, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, которые применимы в качестве модуляторов направленного убиквитинирования белков STAT, которые затем разлагаются и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью бифункциональных соединений, описанных в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к одновалентным соединениям, которые применимы в качестве стимуляторов направленного убиквитинирования белков STAT, которые затем разлагаются

и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью одновалентных соединений, описанных в настоящем изобретении.

Преимуществом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, заключается в том, что можно обеспечить широкий диапазон фармацевтической активности, соответствующей разложению/ингибированию белков STAT. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем изобретении, в эффективном количестве для лечения или облегчения протекания заболевания, такого как рак, например, рак молочной железы.

10 Настоящее изобретение также относится к направленному разложению белков STAT, осуществляемому путем применения бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые обеспечивают связывание связывающего цереблон фрагмента с лигандом, который связывает белки STAT.

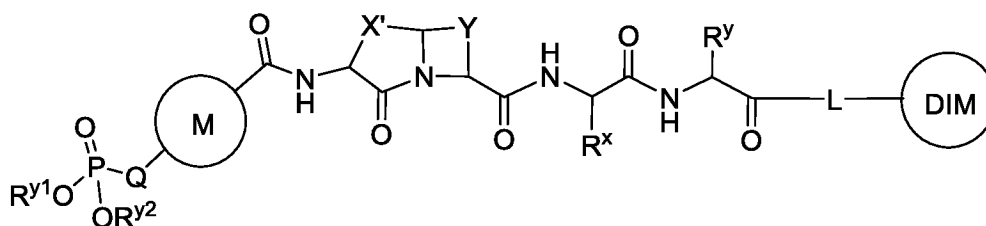
15 Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве средств, обеспечивающих разложение белков STAT. Такие соединения описываются общей формулой I:



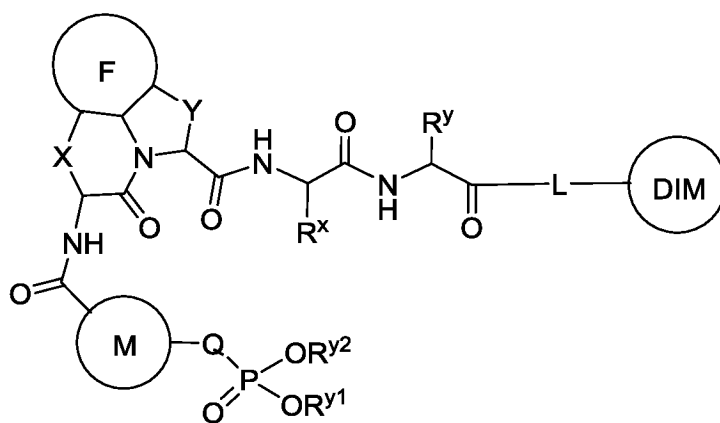
I

20 или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции эффективно модулируют направленное убиквитинирование. Такие соединения описываются общей формулой I-aaa и I-ccc:



I-aaa



I-ccc

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

5 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения целого ряда заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с регуляцией путей передачи сигналов, в которых участвуют белки STAT. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают описанные в настоящем
10 изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для исследования участия белков STAT в биологических и патологических процессах; исследования путей внутриклеточной передачи сигналов, наблюдающихся в тканях организма; и сравнительного исследования новых
15 ингибиторов STAT или средств, обеспечивающих разложение STAT, или других регуляторов клеточного цикла, метастазирования, ангиогенеза и уклонения от иммунных клеток *in vitro* или *in vivo*.

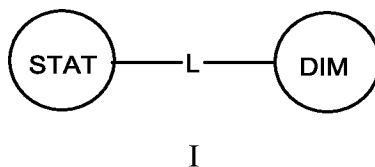
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

20 1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их композиции применимы в качестве средств, обеспечивающих разложение одного или большего количества белков STAT, и/или их ингибиторов. В некоторых
25 вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении,

обеспечивает разложение и/или ингибирование одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

STAT обозначает связывающий STAT фрагмент, способный связываться с одним или большим количеством следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4,
10 STAT5A, STAT5B или STAT6, предпочтительно STAT3;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с DIM; и
DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, выбранный из числа
следующих: связывающий E3-убиквитинлигазу фрагмент (LBM), миметик
лизина или атом водорода.

15 2. Соединения и определения:

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают в общем описанные в настоящем изобретении и они дополнительно проиллюстрированы соединениями классов, подклассов и видов, раскрытых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении, если не указано
20 иное, применимы приведенные ниже определения. Для задач настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books,
25 Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

30 Термин "алифатический" или "алифатическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной, или которая содержит одну или большее количество кратных связей, или моноциклический углеводород или

бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим (в настоящем изобретении также называющийся "карбоциклом", "циклоалифатическим" или "циклоалкилом"), который содержит

5 одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других

10 вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") означает моноциклический C₃-C₆-углеводород, который является полностью

15 насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим, который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическим кольцом может являться 5-12-членное бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое кольцо.

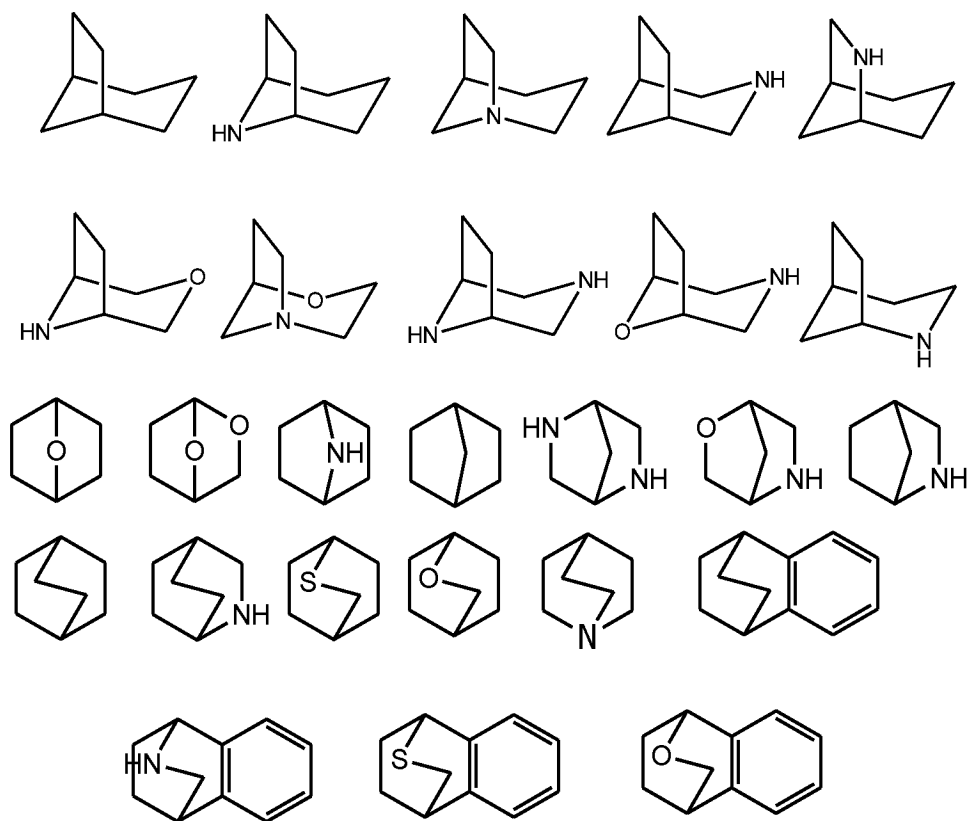
20 Карбоциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=O) или тиооксогрупп (=S). Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и образованные из них комбинированные группы, такие

25 как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т. е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. В соответствии с

30 определением IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии), "мостик" означает неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "голова мостика" означает любой атом каркаса кольцевой системы, который связан с тремя или

большим количеством атомов каркаса (включая атомы водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или большее количество заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота, содержащийся в мостиковой бициклической группе, необязательно является замещенным. Типичные мостиковые бициклические группы включают:



15 Термин "низший алкил" означает линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу. Типичными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" означает линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством атомов галогенов.

20

Термин "гетероатом" означает один или большее количество следующих: кислород, сера, азот, фосфор или кремний (включая любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота; или способный к замещению атом азота, содержащийся в гетероциклическом кольце, например, N (как в случае 3,4-дигидро-2Н-пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или NR^+ (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Термин "ненасыщенный" при использовании в настоящем изобретении означает, что фрагмент содержит одну или большее количество кратных связей.

При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная C_1 - C_8 -углеводородная цепь (или C_1 - C_6 -углеводородная цепь)" означает двухвалентные, алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как это определено в настоящем изобретении.

Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т. е. группу $(CH_2)_n$ -, в которой n обозначает положительное целое число, предпочтительно равное от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или большее количество содержащихся в метиле атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" означает двухвалентную алкенильную группу. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или большее количество атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклопропиленил" означает двухвалентную циклопропильную группу, обладающую следующей

структурой: 

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно содержащееся в системе кольцо является ароматическим, и где каждое содержащееся в системе кольцо содержит от 3 до 7 элементов кольца. Термин "арил" и термин "арильное кольцо" можно использовать взаимозаменяемым образом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения "арил" означает ароматическую кольцевую систему, которая включает, но не ограничивается только ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т. п., которые могут содержать один или большее количество заместителей. При использовании в настоящем изобретении термин "арил" также включает группу, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством неароматических колец, такую как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т. п.

Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, например, "гетероарилалкила" или "гетероарилалкоксигруппы", означает группу, содержащую от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащую 6, 10 или 14 π -электронов, обобщенных в циклической группировке; и в дополнение к атомам углерода содержащую от 1 до 5 гетероатомов. Термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму атома азота или серы и любую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании в настоящем изобретении также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, где радикал или положение присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил,

бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может являться моноциклической или бициклической. Термин "гетероарил" и термины "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический" можно использовать взаимозаменяемым образом, любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

При использовании в настоящем изобретении термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используют взаимозаменяемым образом и они означают стабильный 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным, и в дополнение к атомам углерода содержит один или большее количество, предпочтительно от 1 до 4, гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении содержащегося в гетероцикле кольцевого атома термин "атом азота" включает замещенный атом азота. Так, например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из числа следующих: кислород, сера или азот, атомом азота может являться N (как в случае 3,4-дигидро-2Н-пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или ^+NR (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил,

диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом и они также
5 включают группы, в которых гетероциклическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическим кольцом может являться 5-12-членное
10 бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=O) или тиооксогрупп (=S). Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются
15 необязательно замещенными.

При использовании в настоящем изобретении термин "частично ненасыщенный" означает кольцевой фрагмент, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, содержащие множество положений кратных связей, но не
20 включают арильный или гетероарильный фрагменты, определенные в настоящем изобретении.

Как описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "замещенные" фрагменты. Термин "замещенный" в общем означает, что один или большее количество атомов
25 водорода, содержащиеся в указанном фрагменте, заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и если в любой указанной структуре более, чем один заместитель, выбранный из конкретной группы заместителей, может находиться
30 в более, чем одном положении, то во всех положениях заместители могут являться одинаковыми или разными. Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической

точки зрения соединений. Термин "стабильные" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые в основном не изменяются при условиях, предназначенных для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или большего количества целей, раскрытых в настоящем изобретении.

Подходящими одновалентными заместителями способного к замещению атома углерода, содержащегося "необязательно замещенной" группе независимо являются галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен с помощью R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{линейный или разветвленный } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{O-N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{линейный или разветвленный } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{C}(\text{O})\text{O-N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый R° может являться замещенным, как это определено ниже, и независимо обозначает водород, алифатическую $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-углеводородную}$ группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{-(5-6-членное гетероарильное кольцо)}$ или $5\text{-}6\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее } 0\text{-}4\text{ гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых } \text{R}^\circ$, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют $3\text{-}12\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее } 0\text{-}4\text{ гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,$

кислород или сера, которое может являться замещенным, как это определено ниже.

Подходящими одновалентными заместителями R° (или кольца, образованного двумя независимыми R° вместе с промежуточными атомами) независимо являются галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(\text{линейный или разветвленный } C_1-C_4\text{-алкилен})C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1-C_4 -углеводородная группа, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Подходящие двухвалентные заместители содержащегося в R° насыщенного атома углерода включают $=O$ и $=S$.

Подходящие двухвалентные заместители насыщенного атома углерода, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где в каждом случае R^* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними способными к замещению атомами углерода, содержащимися в "необязательно замещенной" группе, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где в каждом случае R^* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

Подходящие заместители содержащейся в R^* алифатической группы включают галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или

5 большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -углеводородная группа, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

10 Подходящие двухвалентные заместители способного к замещению атома азота, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают $-R^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо обозначает

15 водород, алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа

20 следующих: азот, кислород или сера, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R^\dagger , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

Подходящими заместителями содержащейся в R^\dagger алифатической группы

25 независимо являются галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из

30 числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -углеводородная группа, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает такие соли, которые в соответствии с квалифицированной медицинской оценкой пригодны для применения в соприкосновении с тканями человека и низших животных без проявления нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и при разумном соотношении польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Так, например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5 Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен.

10 Фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, fumarаты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т. п.

15
20
25
30

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1-C_4\text{-алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития,

калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. В некоторых вариантах осуществления для удобства и/или простоты очистки проводят очистку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, находящихся в форме солей, например, с использованием во время проведения хроматографии кислотной или щелочной подвижной фазы. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, находящиеся в форме солей, образующихся во время проведения очистки с помощью хроматографии (например, диаммониевые соли), входят в объем настоящего изобретения и они совершенно очевидны для специалистов в данной области техники.

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры, например, R- и S-конфигурации каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и E-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме того, если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Так, например, в объем настоящего изобретения входят соединения, обладающие предлагаемыми в настоящем изобретении структурами, включающими структуры, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на обогащенный посредством ^{13}C или ^{14}C углерод. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа, в качестве образцов для биологических исследований или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении" означает соединения любых классов, подклассов и/или видов, указанных в настоящем изобретении.

5 Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным *in vivo*. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут находиться в форме их пролекарств, как это описано в публикации *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства соединений, описанных в настоящем

10 изобретении, представляют собой структурно модифицированные соединения, которые легко подвергаются химическим превращениям при физиологических условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединение по химической или биохимической методике в среде *ex vivo*. Так, например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение,

15 если они помещены в резервуар чрескожного пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто являются эффективными, поскольку в некоторых случаях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарственное средство. Так, например, они могут обладать биологической доступностью при пероральном введении, тогда как

20 исходное лекарственное средство не обладает такой доступностью. Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известен целый ряд пролекарственных производных, таких как пролекарственные производные, действие которых

25 основано на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером лекарственного средства, без наложения ограничений, является соединение, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарства"), однако затем оно метаболически гидролизуется с образованием карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают

30 пептидильные производные соединения. Термин "терапевтически приемлемое пролекарство" означает такие пролекарства или цвиттерионы, которые являются подходящими для применения для взаимодействия с тканями пациентов без проявления нежелательной токсичности, раздражения и аллергической реакции,

характеризуются разумным соотношением польза/риск и эффективны для применения по назначению.

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор" определен, как соединение, которое связывается с белком STAT и/или ингибирует его при измеримом сродстве. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC_{50} и/или константы связывания, равным менее 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

При использовании в настоящем изобретении термин "средство, обеспечивающее разложение" определен, как гетеробифункциональное соединение, которое связывается и с белком STAT, и с E3-лигазой, и/или ингибирует их при измеримом сродстве, это приводит к убиквитинированию и последующему разложению белка STAT. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение, обладает значением DC_{50} , равным менее 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ. При использовании в настоящем изобретении термин "одновалентное" означает соединение, обеспечивающее разложение, не содержащее дополнительный связывающий E3-лигазу фрагмент.

К соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент. Следует понимать, что такие соединения применимы в качестве визуализирующих средств. Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что поддающийся обнаружению фрагмент можно присоединить к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, через подходящий заместитель. При использовании в настоящем изобретении термин "подходящий заместитель" означает фрагмент, к которому можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент с помощью ковалентной связи. Такие фрагменты хороши известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники и они включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и т. п. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть непосредственно присоединены к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или они

могут быть присоединены через соединяющую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить по реакции 1,3-циклоприсоединения азида и алкина, необязательно в присутствии катализатора на основе меди. Методики клик-химии известны в данной области техники и они включают описанные в публикациях Rostovtsev *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99, и Sun *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57.

При использовании в настоящем изобретении термин "поддающийся обнаружению фрагмент" и термин "метка" используют взаимозаменяемым образом и они означают любой фрагмент, который поддается обнаружению, например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоактивные изотопы (например, тритий, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S или ^{14}C), метки для проведения масс-спектрометрии и флуоресцентные метки, представляют собой генерирующие сигнал "репортерные" группы, которые можно обнаружить без проведения дополнительных модификаций. Поддающиеся обнаружению фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

Термин "вторичная метка" при использовании в настоящем изобретении означает такие фрагменты, как биотин и различные антигены белков, в случае которых для получения поддающегося детектированию сигнала необходимо наличие вторичного промежуточного продукта. В случае биотина вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты стрептавидин-фермент. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы могут выступать в роли вторичных меток, поскольку при проведении исследования с помощью безызлучательного резонансного переноса энергии флуоресценции (РПЭФ) они обеспечивают перенос энергии к другой группе и вторая группа генерирует поддающийся обнаружению сигнал.

Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" при использовании в настоящем изобретении означают фрагменты, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются только ими: красители

Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), данзил, дапоксил, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, IRDyes (инфракрасные красители, IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин-родамин B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, зеленый родамин, красный родамин, Rhodol Green, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

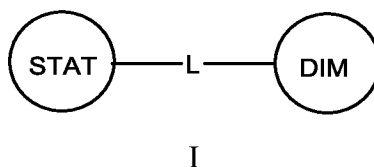
Термин "метка для проведения масс-спектрометрии" при использовании в настоящем изобретении означает любой фрагмент, который можно однозначно обнаружить на основании его массы с использованием методик обнаружения с помощью масс-спектрометрии (МС). Примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают метки, высвобождающие электрофор, такие как N-[3-[4'-(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфенокси)]метилацетофенон и их производные. Методики синтеза и использования таких меток для проведения масс-спектрометрии описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают, но не ограничиваются только ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды, обладающие различными длиной цепи и базовым составом, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры, обладающие различными длиной цепи и мономерным составом. В качестве меток для проведения масс-спектрометрии также можно использовать большое количество различных органических молекул, нейтральных и

заряженных (биологических молекул или синтетических соединений),
обладающих массой, находящейся в подходящем диапазоне (100-2000 Да).

Термины "измеримое сродство" и "измеримое ингибирование" при
использовании в настоящем изобретении означают, что существует измеримое
5 различие активности белка STAT в образце, содержащем соединение,
предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащую его композицию, и
белок STAT, и активности белка STAT в эквивалентном образце, содержащем
белок STAT и не содержащем указанное соединение или содержащую его
композицию.

10 3. Описание типичных вариантов осуществления:

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящее
изобретение относится к соединению формулы I:



15 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

STAT обозначает связывающий белок STAT фрагмент, способный связываться с
одним или большим количеством следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4,
STAT5A, STAT5B или STAT6, предпочтительно STAT3;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с DIM; и

20 DIM обозначает индуцирующий разложение фрагмент, выбранный из числа
следующих: связывающий E3-убиквитинлигазу фрагмент (LBM), миметик
лизина или атом водорода.

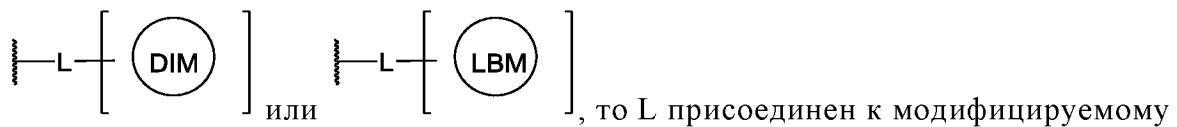
Связывающий лигазу фрагмент (LBM)

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает лиганд E3-лигазы.

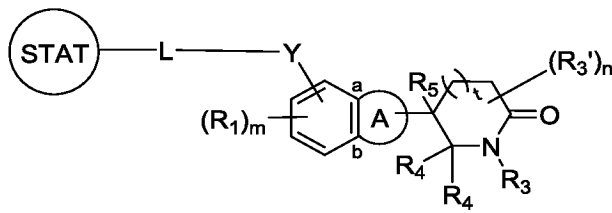
25 Такие лиганды E3-лигазы хорошо известны специалисту с общей подготовкой в
данной области техники и они включают описанные в публикациях M. Toure, C.
M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 1966, T. Uehara *et al. Nature Chemical
Biology* 2017, 13, 675, WO 2017/176708, US 2017/0281784, WO 2017/161119, WO
2017/176957, WO 2017/176958, WO 2015/160845, US 2015/0291562, WO
30 2016/197032, WO 2016/105518, US 2018/0009779, WO 2017/007612,
2018/0134684, WO 2013/106643, US 2014/0356322, WO 2002/020740, US
2002/0068063, WO 2012/078559, US 2014/0302523, WO 2012/003281, US

2013/0190340, US 2016/0022642, WO 2014/063061, US 2015/0274738, WO
2016/118666, US 2016/0214972, WO 2016/149668, US 2016/0272639, WO
2016/169989, US 2018/0118733, WO 2016/197114, US 2018/0147202, WO
2017/011371, US 2017/0008904, WO 2017/011590, US 2017/0037004, WO
5 2017/079267, US 2017/0121321, WO 2017/117473, WO 2017/117474, WO
2013/106646, WO 2014/108452, WO 2017/197036, WO 2017/197046, WO
2017/197051, WO 2017/197055 и WO 2017/197056, полное содержание каждой из
которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

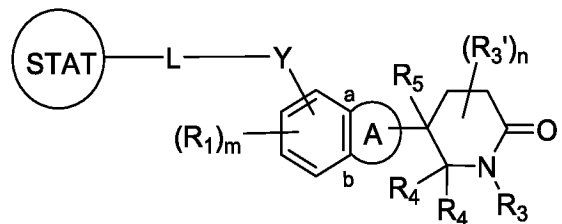
10 Как это определено в настоящем изобретении и описано ниже, если
формула представлена с использованием квадратных скобок, например,



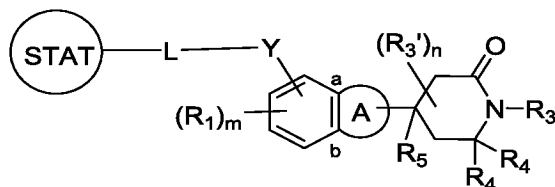
15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-a-1, I-a-2, I-a-3, I-a-4, I-a-5, I-a-6, I-a-7, I-a-8, I-a-9 или I-a-10 соответственно:



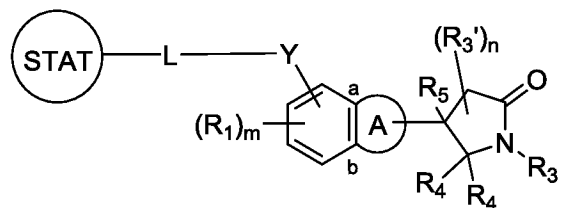
I-a-1



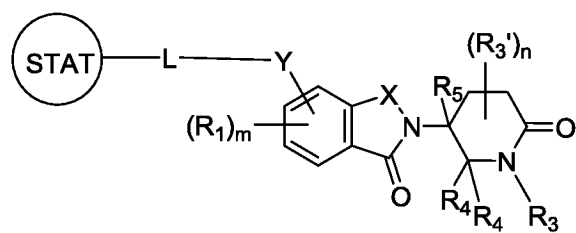
I-a-2



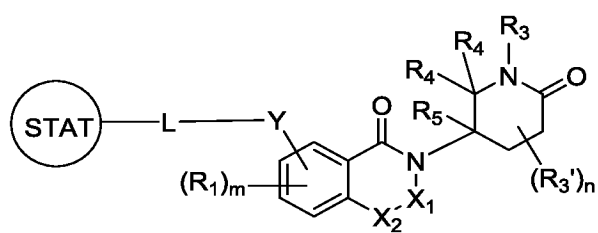
I-a-3



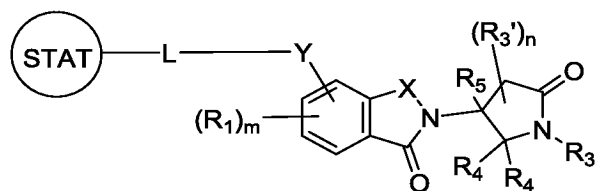
I-a-4



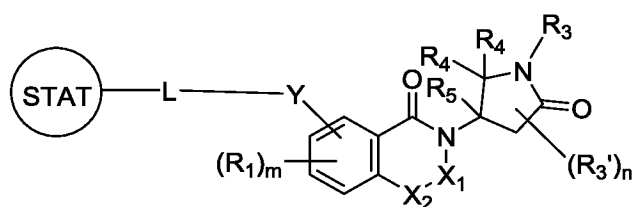
I-a-5



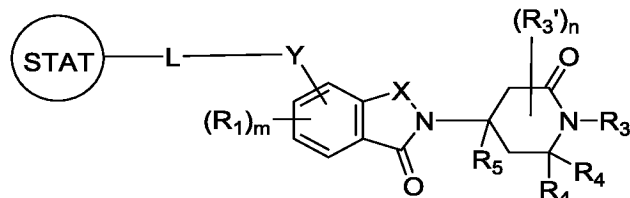
I-a-6



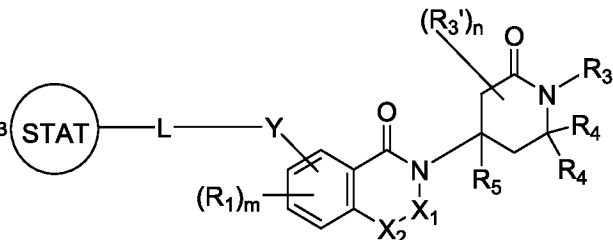
I-a-7



I-a-8

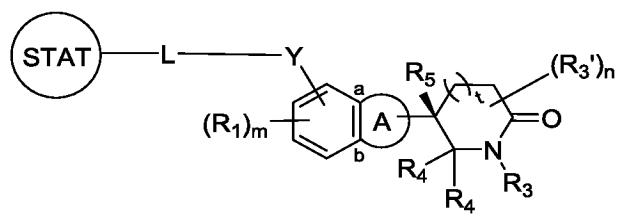


I-a-9

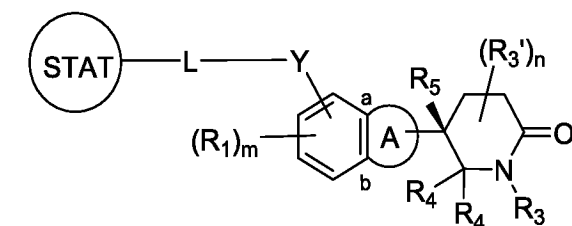


I-a-10

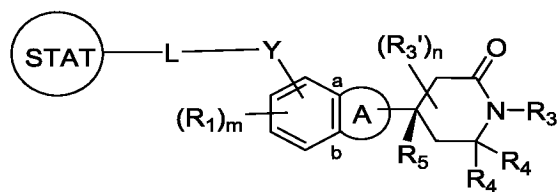
или соединение формулы I-a'-1, I-a'-2, I-a'-3, I-a'-4, I-a'-5, I-a'-6, I-a'-7, I-a'-8, I-a'-9 или I-a'-10 соответственно:



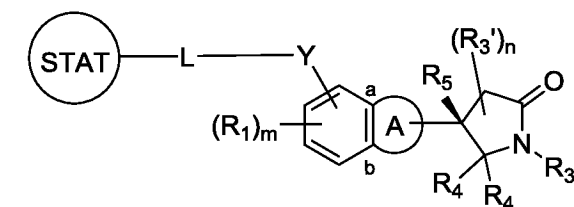
I-a'-1



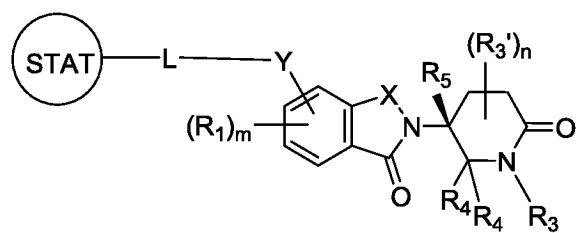
I-a'-2



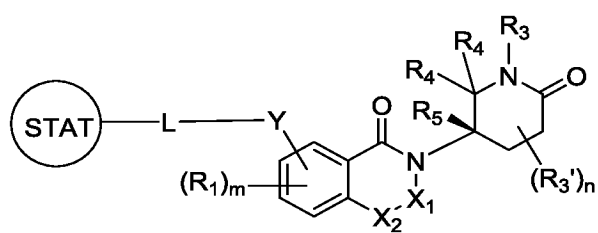
I-a'-3



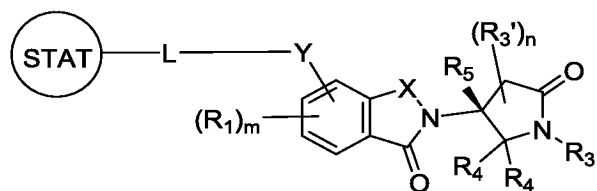
I-a'-4



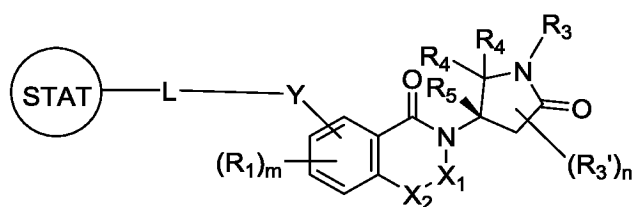
I-a'-5



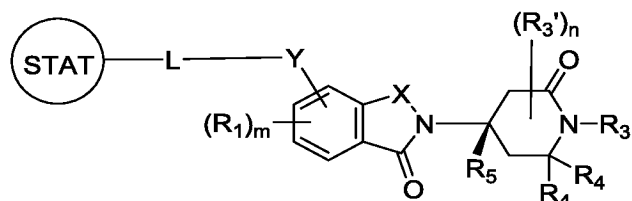
I-a'-6



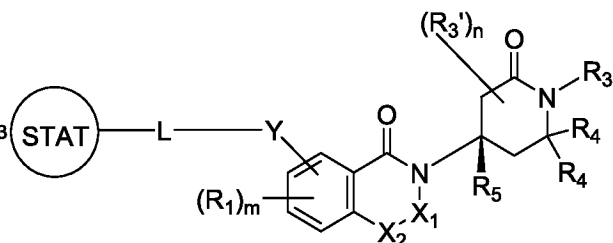
I-a'-7



I-a'-8

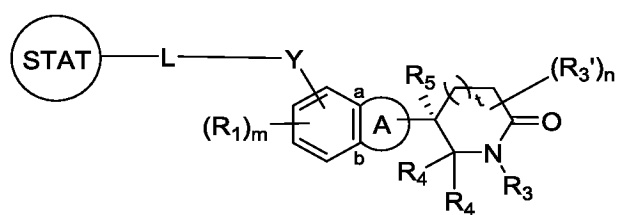


I-a'-9

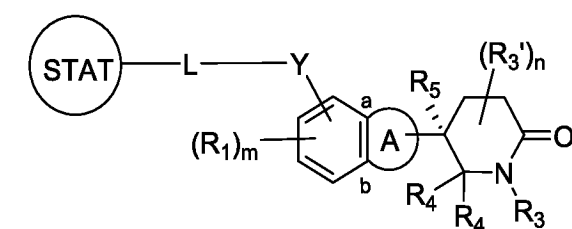


I-a'-10

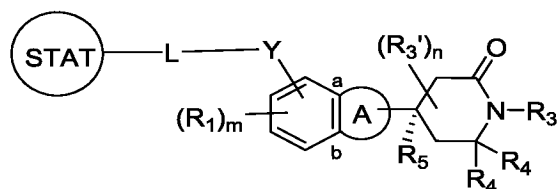
или соединение формулы I-a''-1, I-a''-2, I-a''-3, I-a''-4, I-a''-5, I-a''-6, I-a''-7, I-a''-8, I-a''-9 или I-a''-10 соответственно:



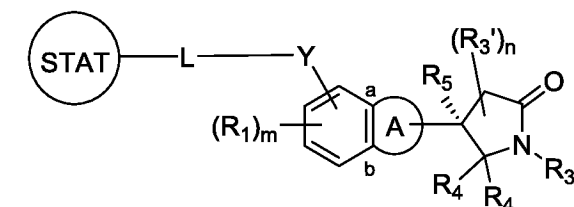
I-a''-1



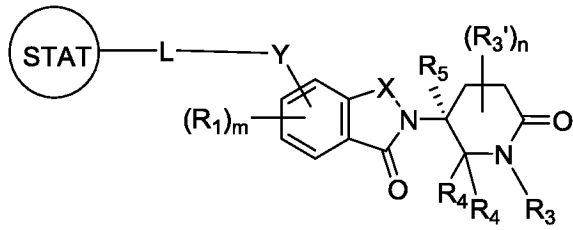
I-a''-2



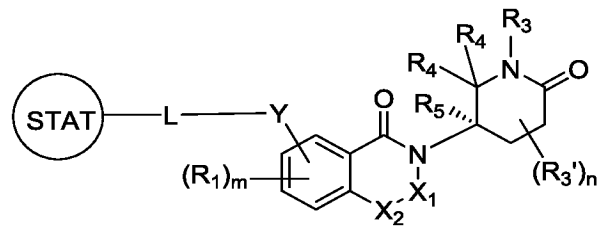
I-a''-3



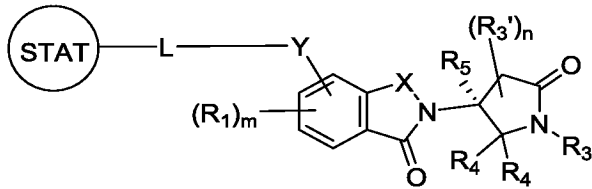
I-a''-4



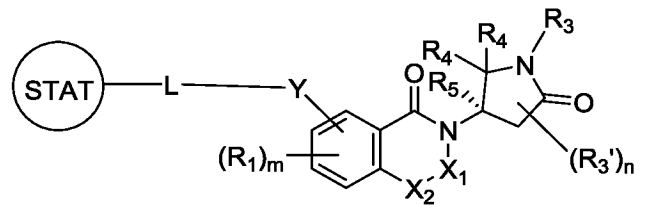
I-a''-5



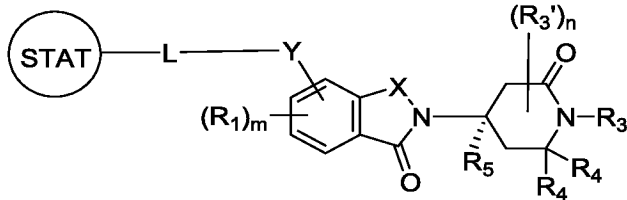
I-a''-6



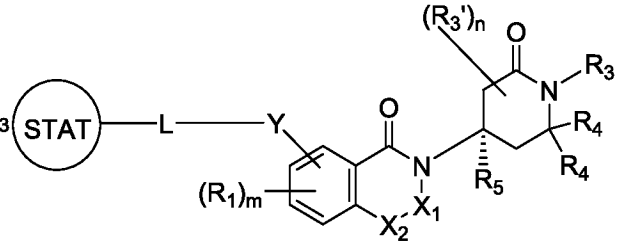
I-a''-7



I-a''-8

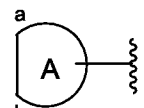


I-a''-9

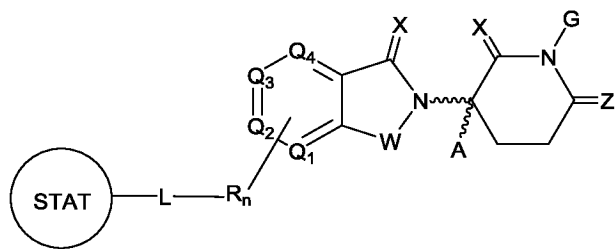


I-a''-10

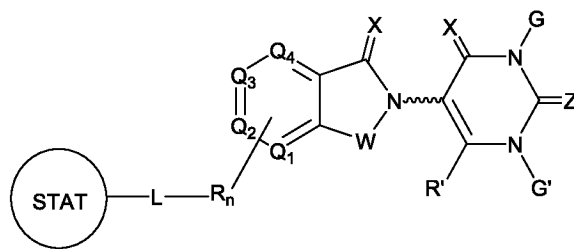
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих

5 переменных: , X, X₁, X₂, Y, R₁, R₃, R₃' , R₄, R₅, t, m и n, является такой, как определено и описано в WO 2017/007612 и US 2018/0134684, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

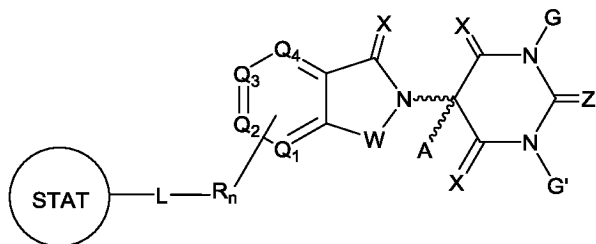
10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-b-1, I-b-2, I-b-3, I-b-4, I-b-5 или I-b-6 соответственно:



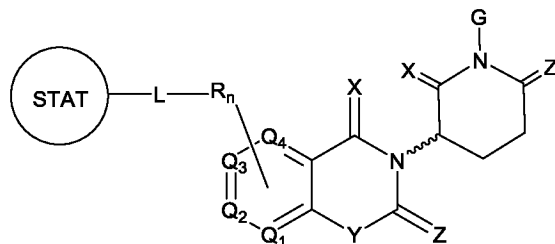
I-b-1



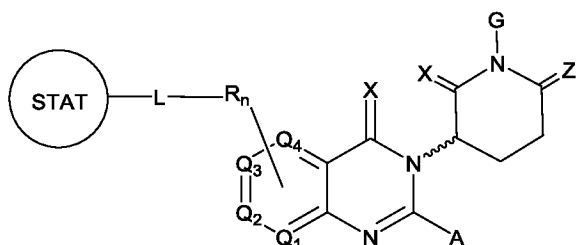
I-b-2



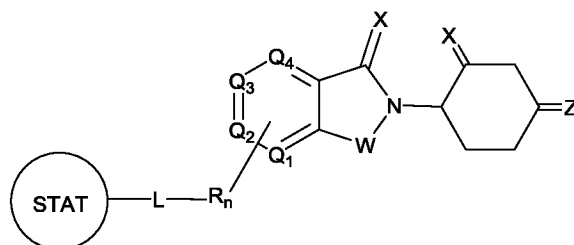
I-b-3



I-b-4



I-b-5

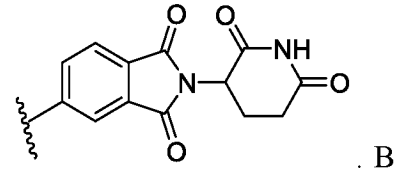


I-b-6

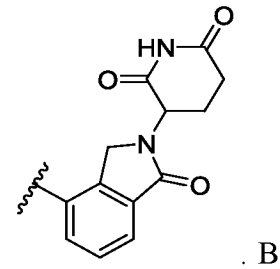
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A, G, G', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, R, R', W, X, Y, Z, ~~~ и n, является такой, как определено и описано в WO 2016/197114 и US 2018/0147202, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.



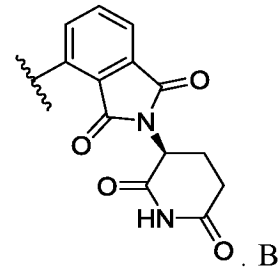
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



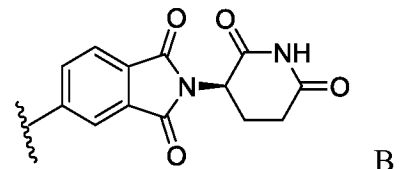
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



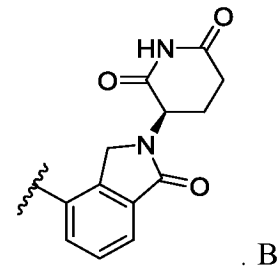
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



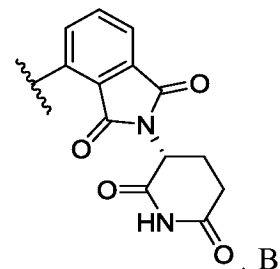
5 некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



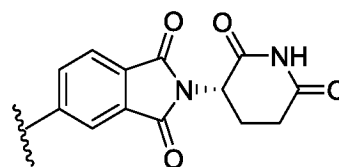
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

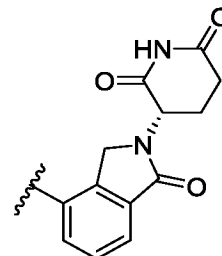


некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



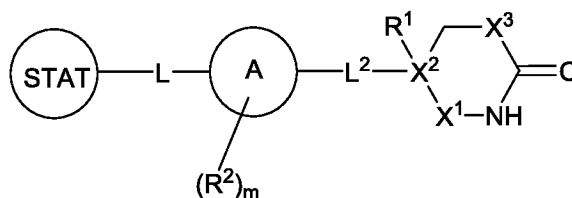
B

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-c:

5

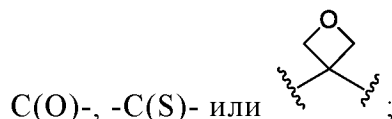


I-c

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой:

10 X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-, -



X² обозначает атом углерода или атом кремния;

X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,

15 -NR-, -O-, -S- или -Si(R₂)-;

R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -

N(R)₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)(R)₂, -Si(R)₃

или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -

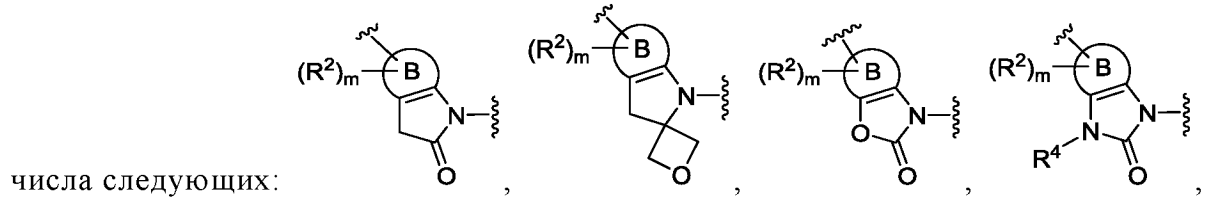
20 OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -

C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -

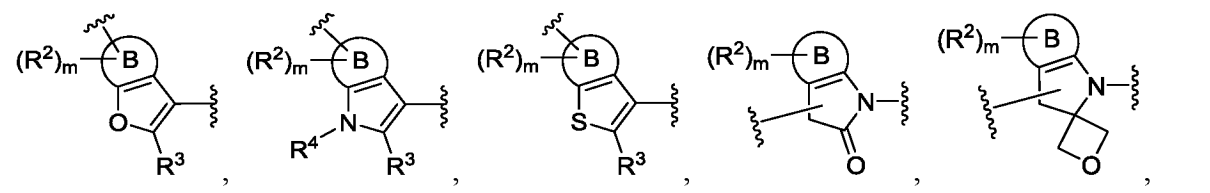
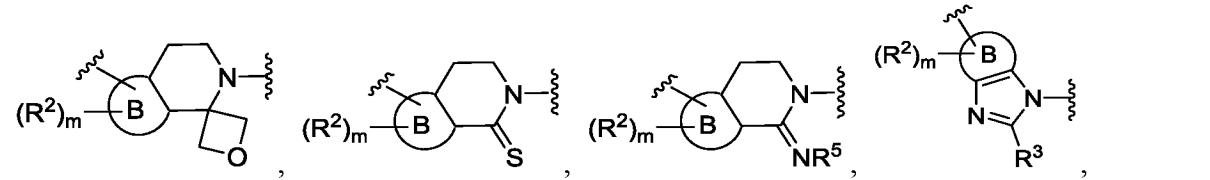
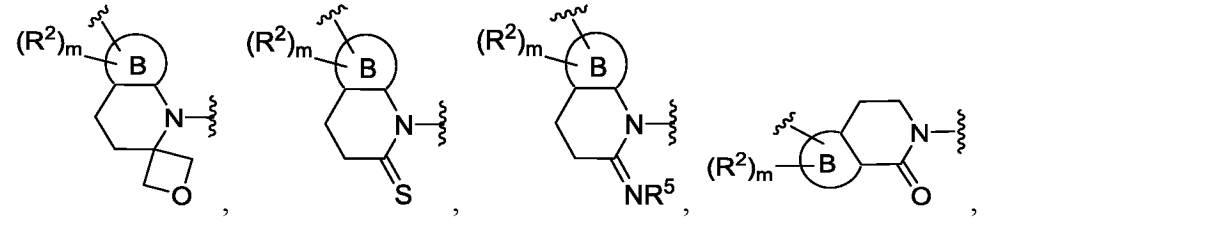
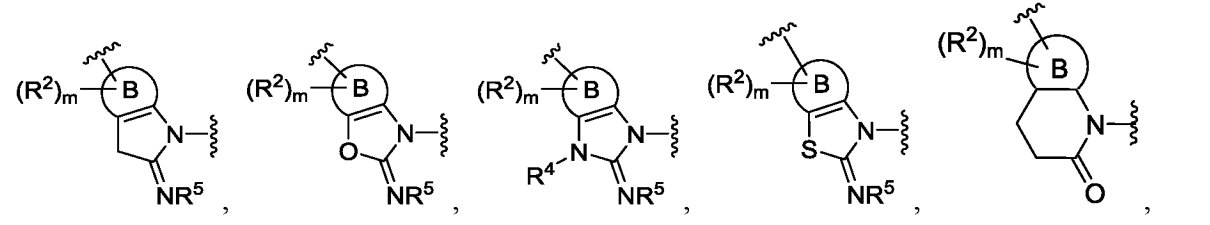
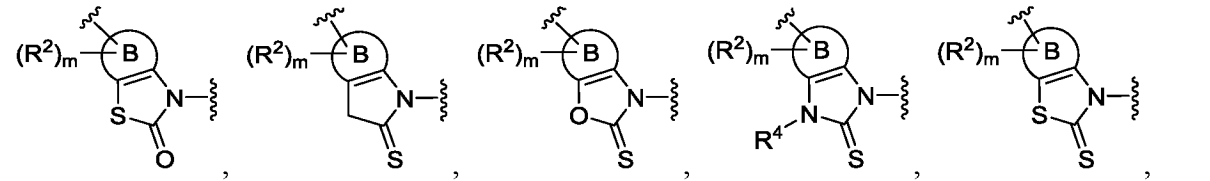
OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂-, -

$N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

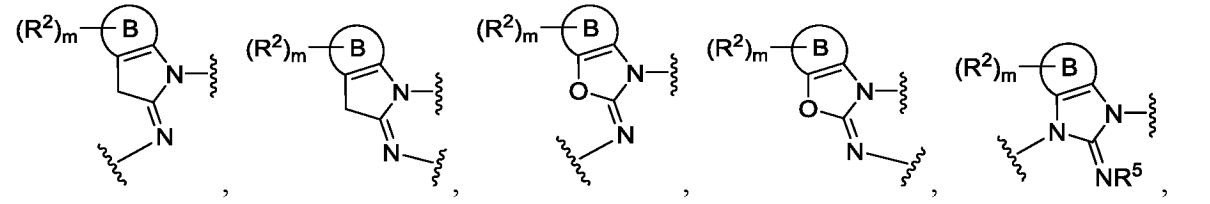
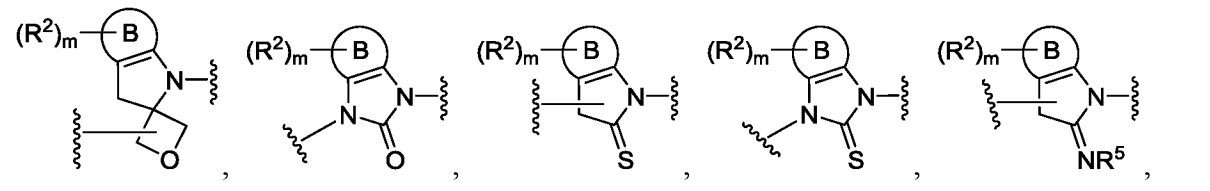
кольцо А представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из

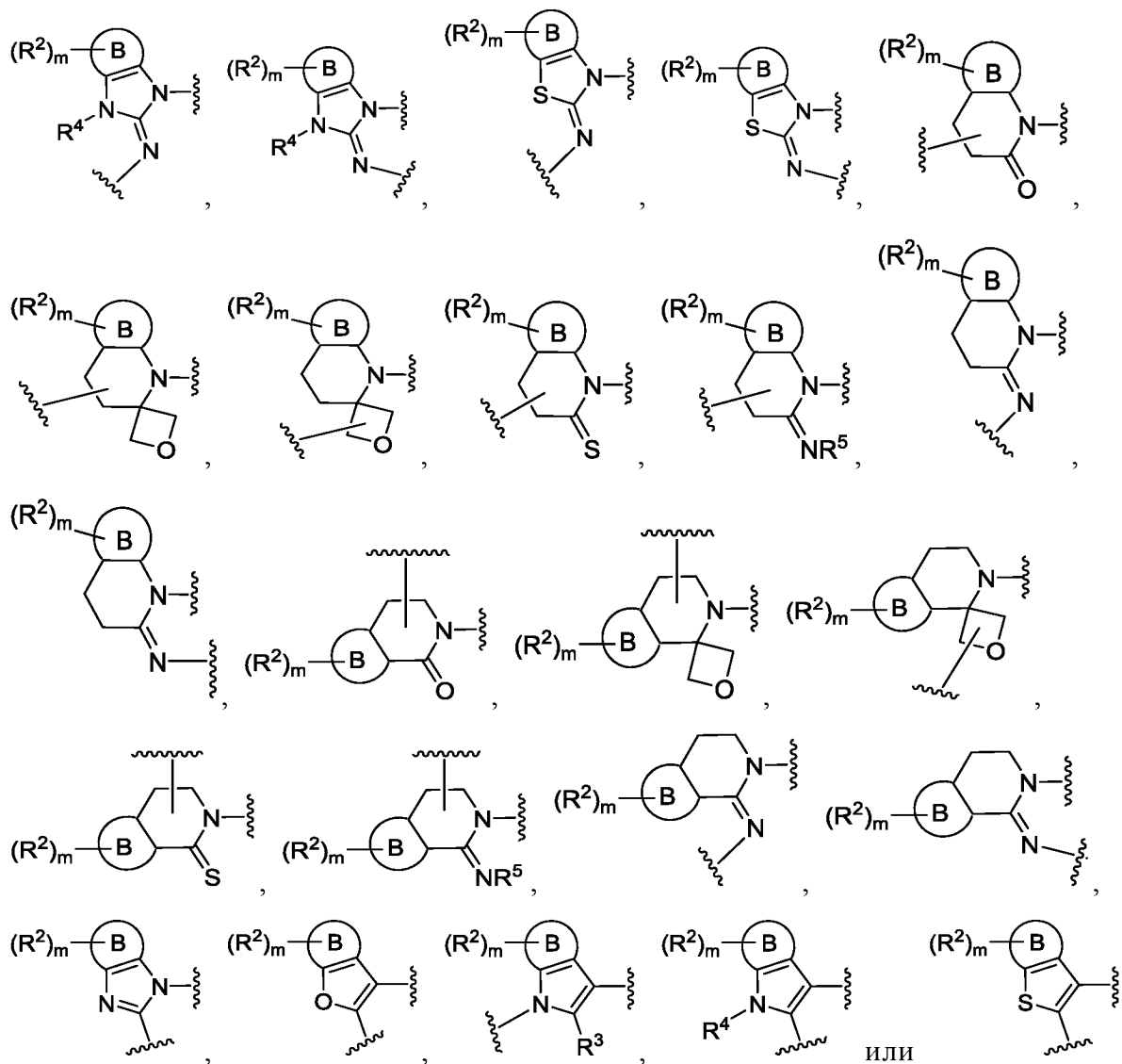


5



10





5

где

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4

10

гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

15

R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$ или $-SR$;

каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, -

OC(O)R , $-\text{OC(O)NR}_2$, $-\text{N(R)C(O)OR}$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{N(R)C(O)NR}_2$ или $-\text{N(R)S(O)}_2\text{R}$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-\text{CN}$; каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,

5 выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, 10 кислород и сера;

L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно 15 заменены на $-\text{O}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(S)}-$, $-\text{C(R)}_2-$, $-\text{CH(R)}-$, $-\text{C(F)}_2-$, $-\text{N(R)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ или $-(\text{C})=\text{CH}-$;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

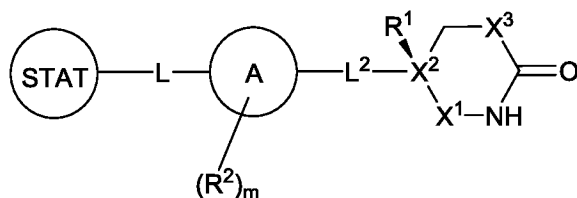
20 гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

25 две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

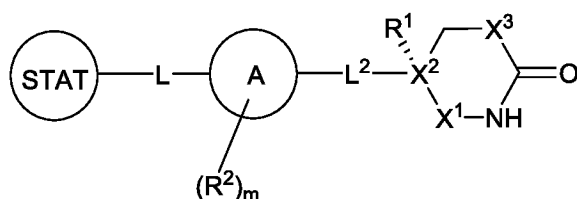
30 Если указано, что положение присоединения $-(\text{R}^2)_m$ находится в кольце B , то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения $-(\text{R}^2)_m$ может находиться в кольце A , и им также может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце A , включая кольцо, с которым

сконденсировано кольцо В. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R^4 или R^5 , то R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5 . Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R^3 , то R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3 .

5 В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-с, приведенной выше, является соединение формулы I-с' или формулы I-с'':



I-с'



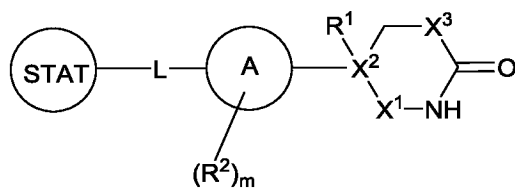
I-с''

10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

каждый из следующих: STAT, кольцо A, L, L², R¹, R², X¹, X², X³ и m, является таким, как определено выше.

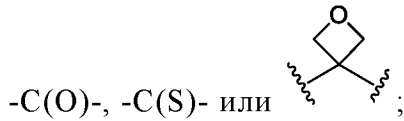
15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-d:



I-d

20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-,



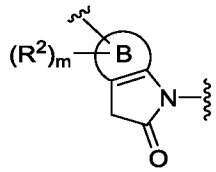
X² обозначает атом углерода или атом кремния;

5 X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,
-NR-, -O-, -S- или -Si(R₂)-

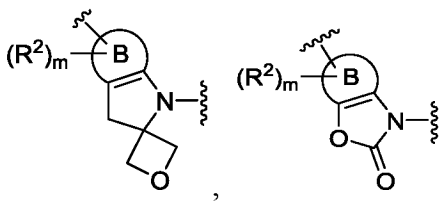
R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -
N(R)₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)(R)₂, -Si(R)₃
или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

10 каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -
OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -
C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -
OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂-, -
N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -

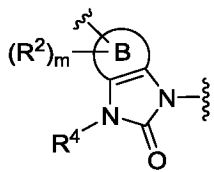
15 N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)(NR₂), -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;
кольцо А представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из



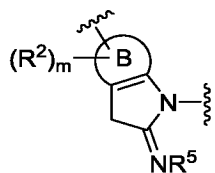
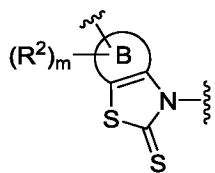
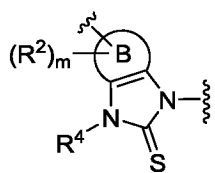
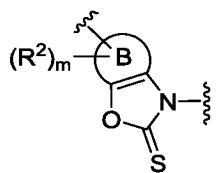
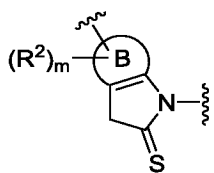
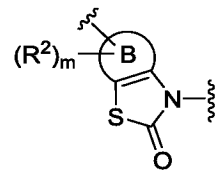
числа следующих: , где кольцо В отличается от имидазолила или

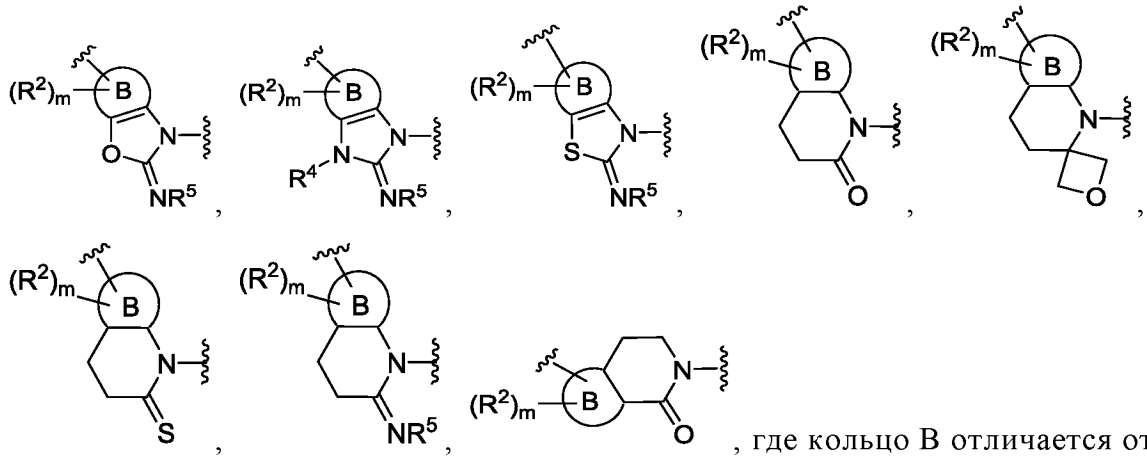


бензила, , где кольцо В отличается от бензила,

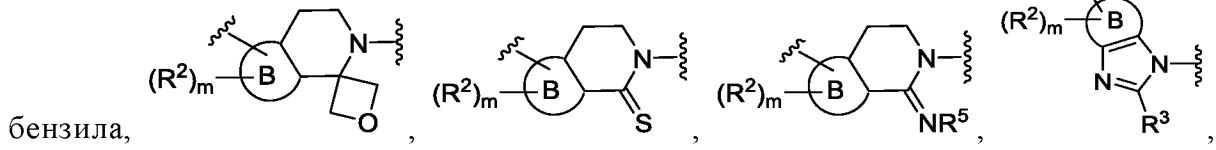


, где кольцо В отличается от бензила,

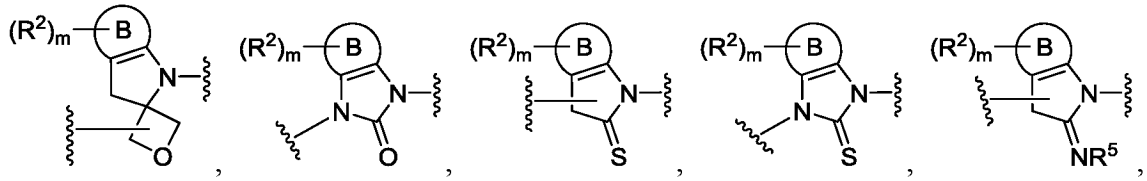
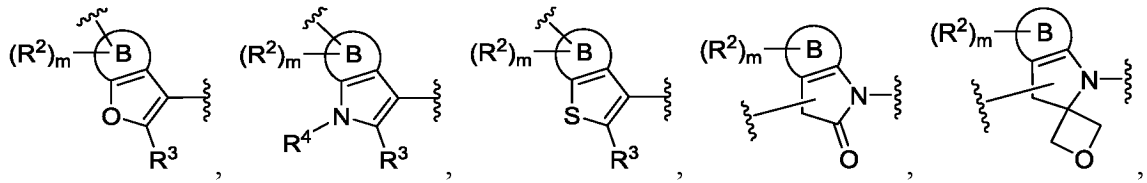




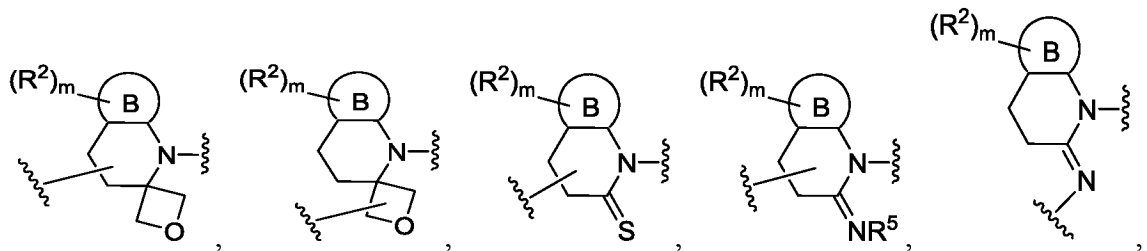
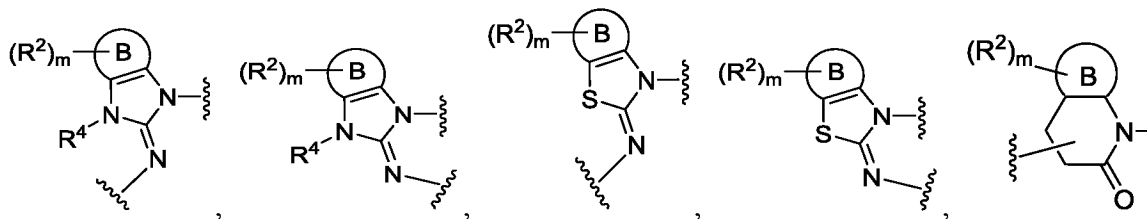
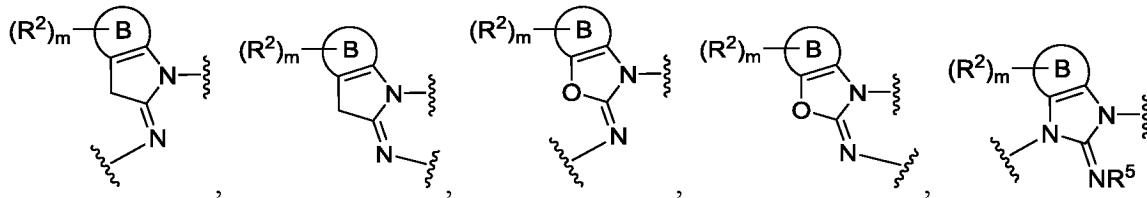
, где кольцо В отличается от

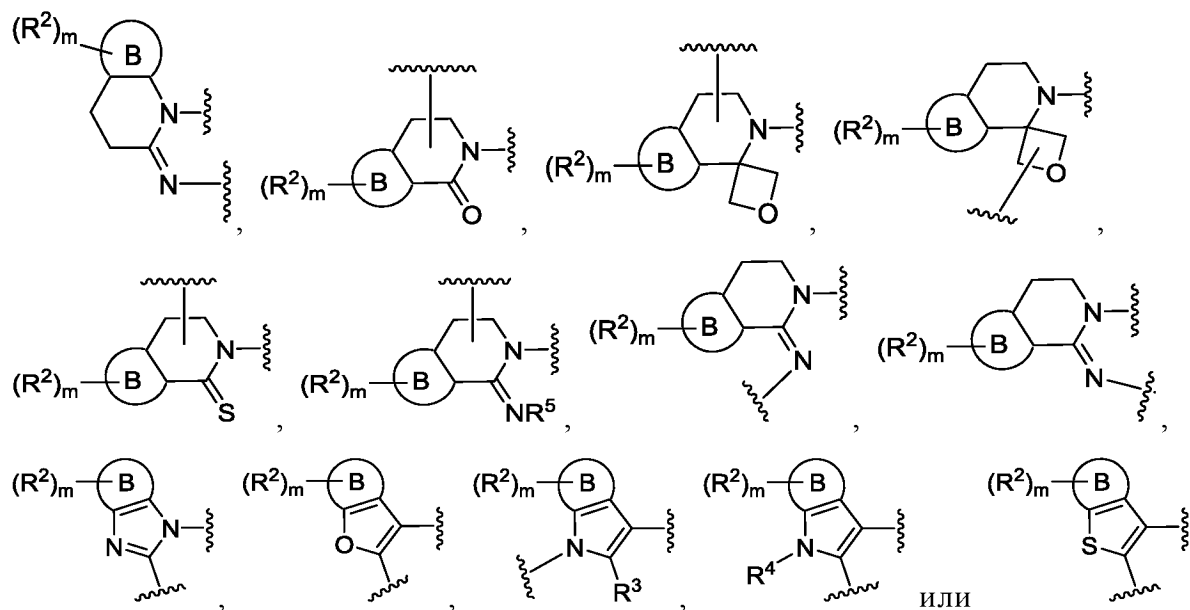


бензила,



5





где

- 5 кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$ или $-SR$;

- 15 каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

- 20 R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-CN$;
- каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо,

содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

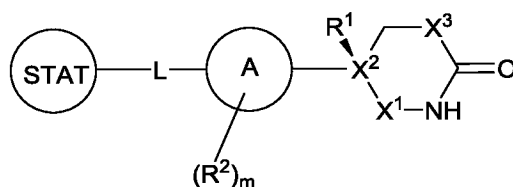
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную

5 группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
10 кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

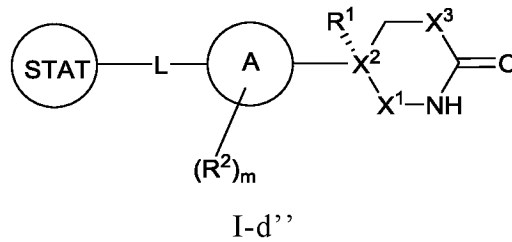
две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно
взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
15 кислород и сера.

Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце B, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения $-(R^2)_m$ может
находиться в кольце A, и им также может являться любой доступный атом
20 углерода или азота, содержащийся в кольце A, включая кольцо, с которым сконденсировано кольцо B. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R⁴ или R⁵, то R⁴ или R⁵ отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R⁴ или R⁵. Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R³, то R³ отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R³.

25 В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-d, приведенной выше, является соединение формулы I-d' или формулы I-d'':

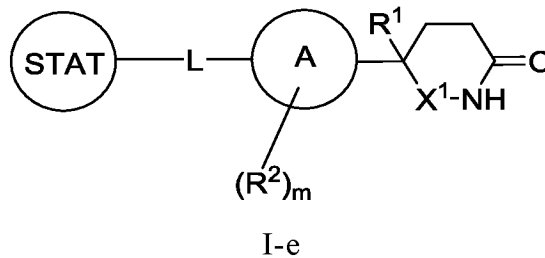


I-d'



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:
каждый из следующих: STAT, кольцо A, L, R¹, R², X¹, X², X³ и m, является
5 таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-e:



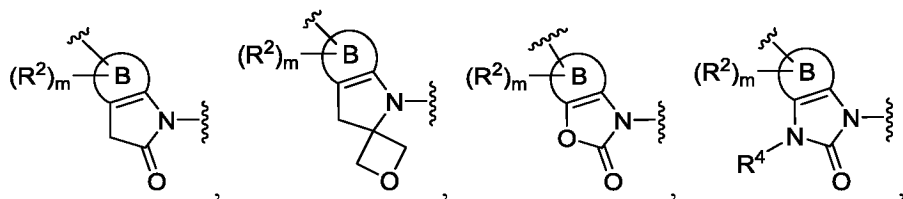
10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

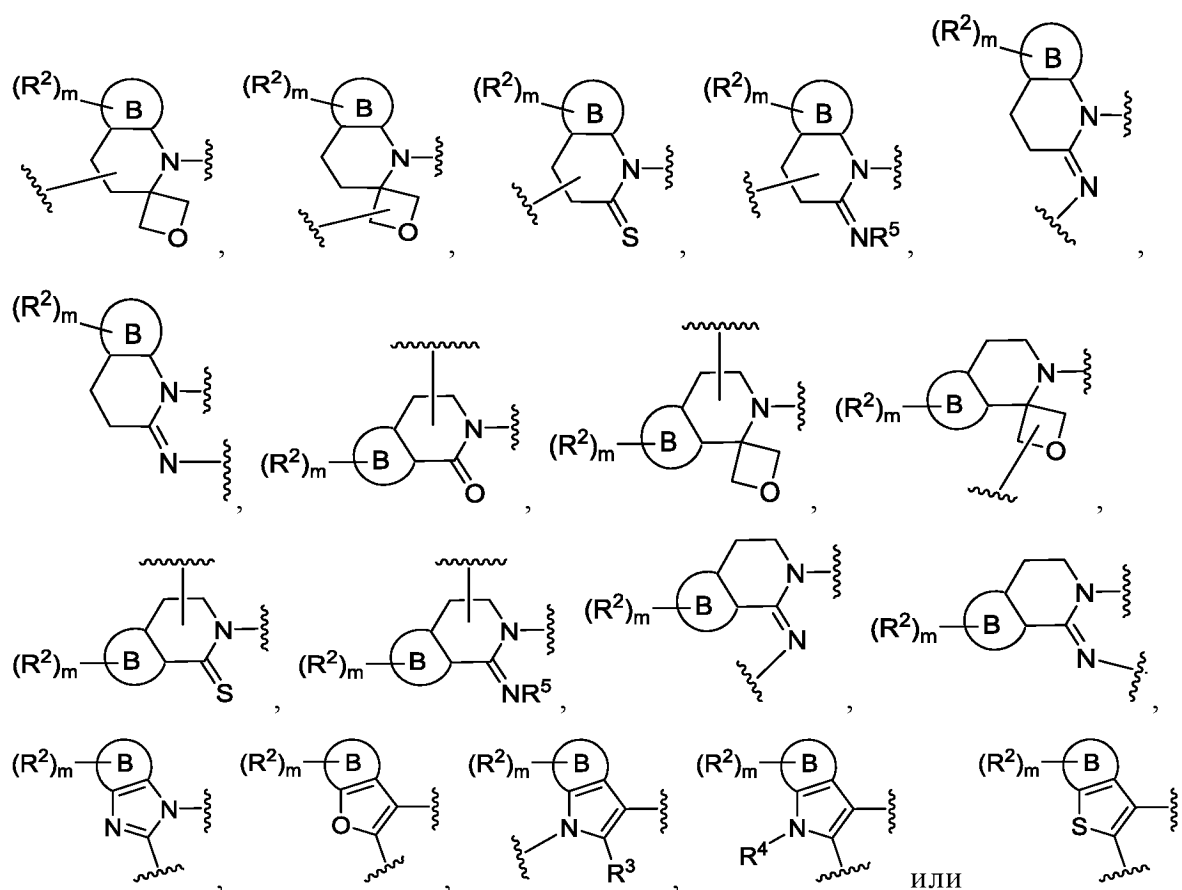
15 ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или ;

R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу; каждый R² независимо обозначает водород, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂ или -N(R)S(O)₂R;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из



числа следующих:



- 5 где
- кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;
- 15 R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, $-OR$, $-N(R)_2$ или $-SR$; каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;
- 20 R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-CN$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
5 следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

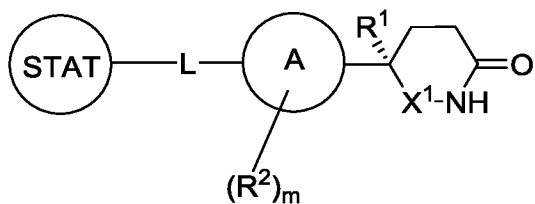
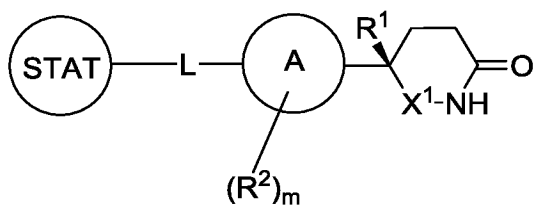
m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
10 группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
15 следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно
взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
20 кислород и сера.

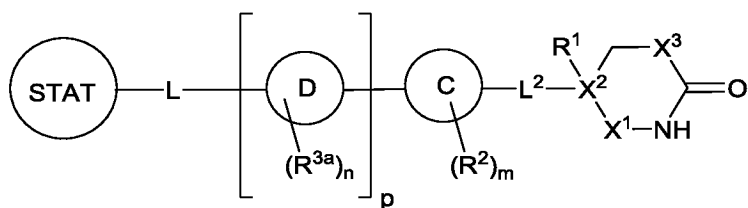
Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце В, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положение присоединения $-(R^2)_m$ может
находиться в кольце А, и им также может являться любой доступный атом
25 углерода или азота, содержащийся в кольце А, включая кольцо, с которым сконденсировано кольцо В. Если $-R^2$ присоединен к атому азота, соединенному с R^4 или R^5 , то R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5 . Если $-R^2$ присоединен к атому углерода, соединенному с R^3 , то R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3 .

30 В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-e, приведенной выше, является соединение формулы I-e' или формулы I-e'':



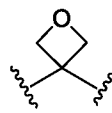
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:
каждый из следующих: STAT, кольцо A, L, R¹, R², X¹ и m, является таким, как
определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-Е3-
10 убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-f:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой, L и STAT являются
такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
15 изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-,

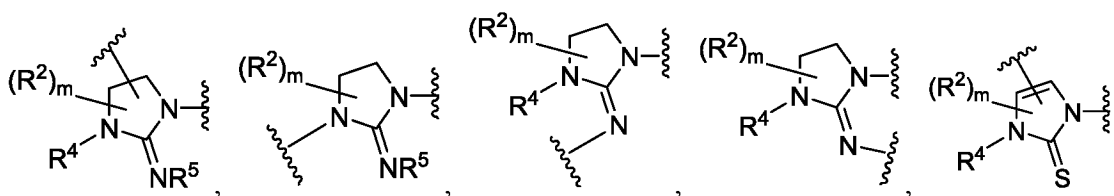
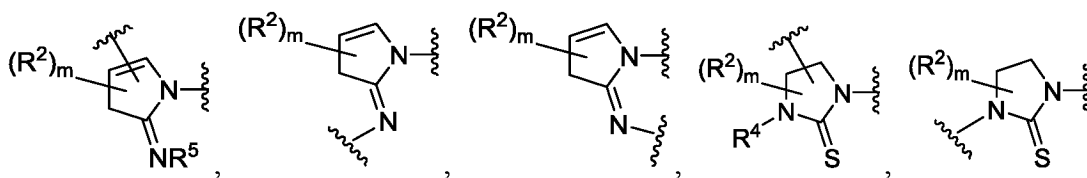
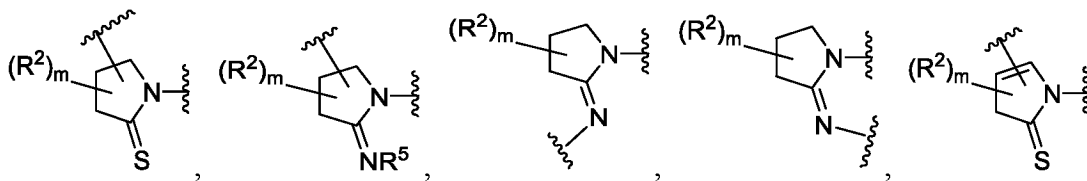
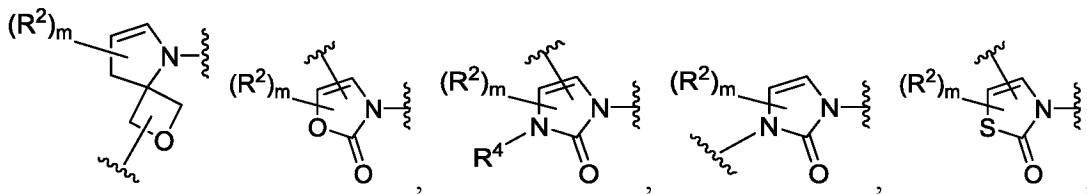
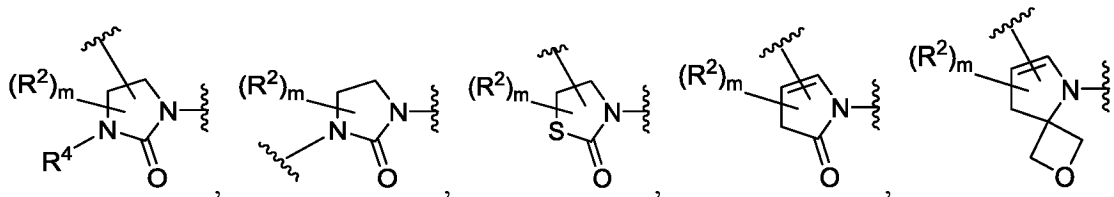
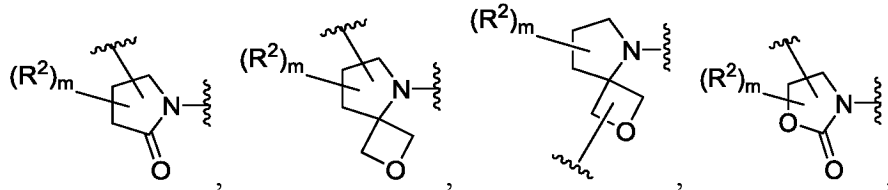
-C(O)-, -C(S)- или ;

X² обозначает атом углерода или атом кремния;

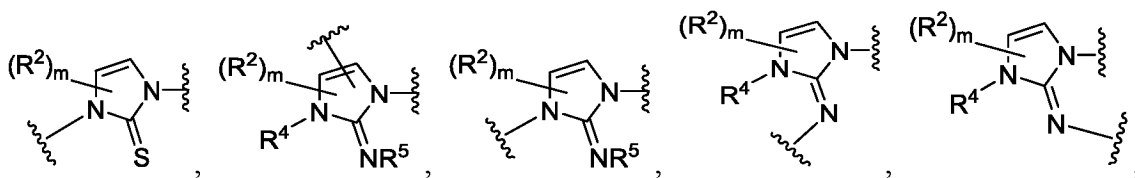
20 X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,
-NR-, -O-, -S- или -Si(R₂)-;

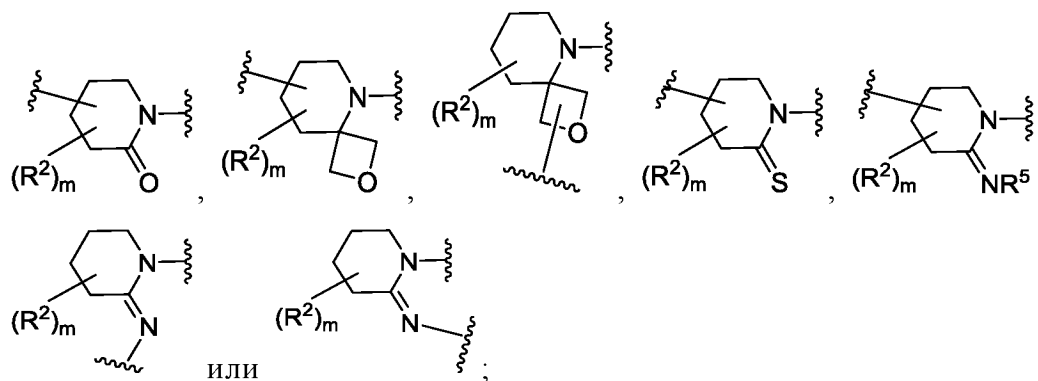
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу; кольцо С представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

5 числа следующих:



10





каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)(NR₂), -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;

кольцо D выбрано из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂ или -

N(R)S(O)₂R;

R^5 обозначает водород, алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу или -CN;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,

выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа,

фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое

кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа

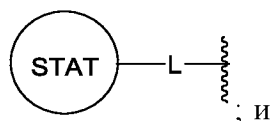
следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо,

содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера;

L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S(O)₂- или -

- 5 (C)=CH-;
 m равен 0, 1, 2, 3 или 4;
 n равен 0, 1, 2, 3 или 4;
 p равен 0 или 1, где, если p равен 0, то связь, соединяющая кольцо C и кольцо D,

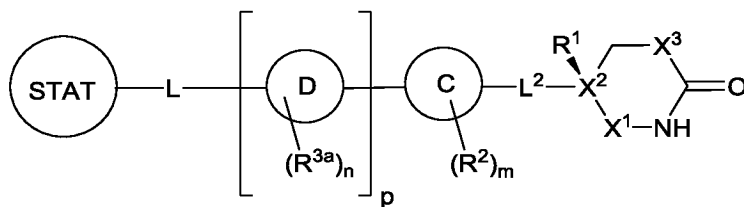


соединена с

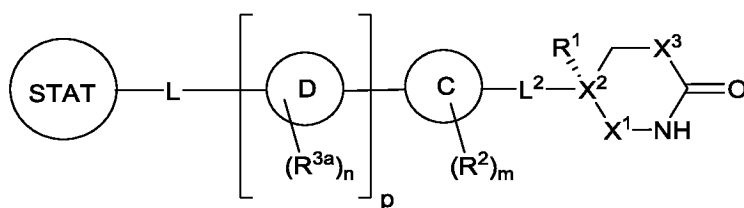
- 10 каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
- 15 кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

- две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
- 20 содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-f, приведенной выше, является соединение формулы I-f' или формулы I-f'':



I-f'



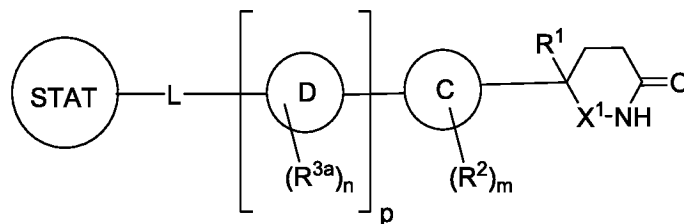
25

I-f''

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

каждый из следующих: STAT, кольцо C, кольцо D, L, L², R¹, R², R^{3a}, X¹, X², X³, n, m и p, является таким, как определено выше.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-g:

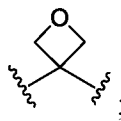


I-g

10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

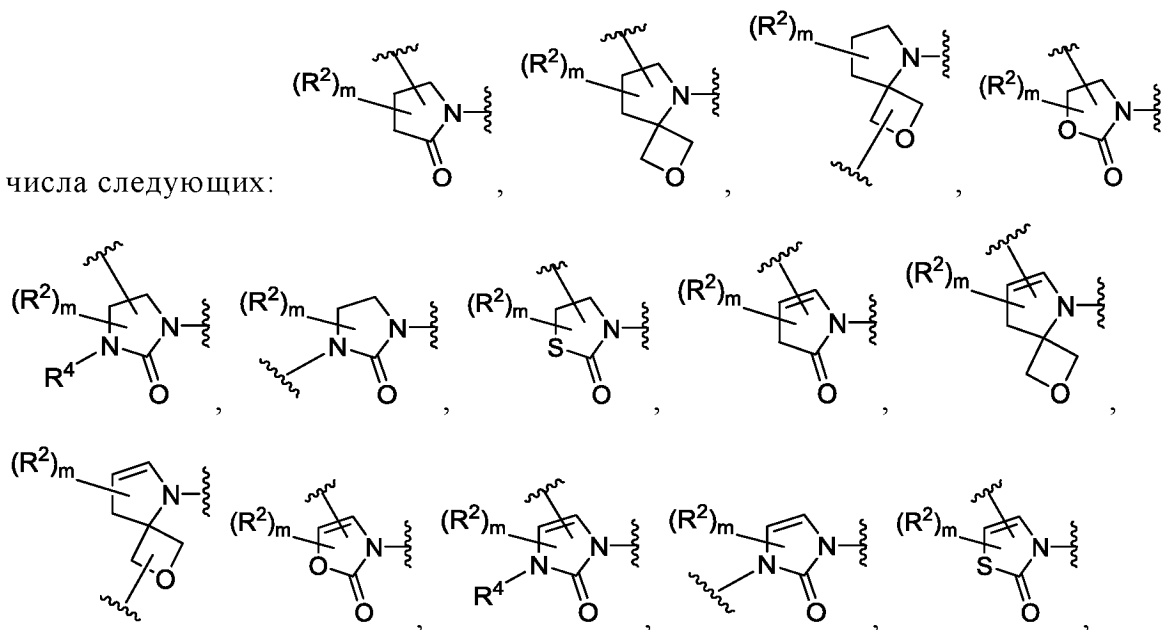
X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

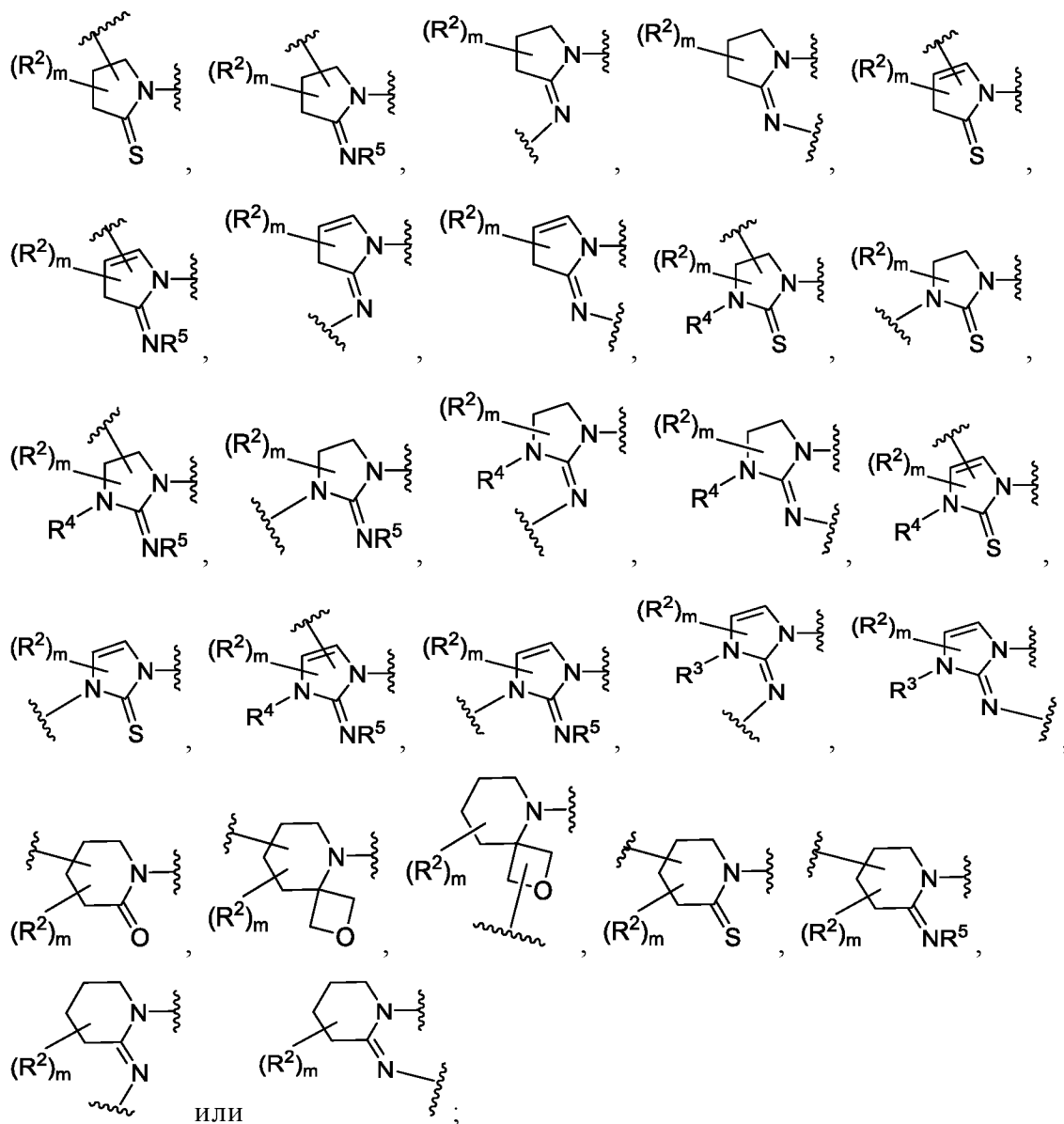
ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или



15 R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу; кольцо C представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

числа следующих:





каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или -

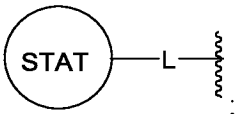
$N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

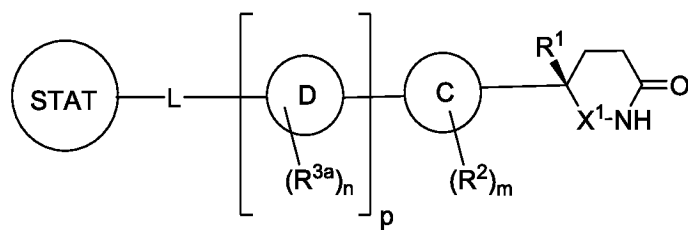
каждый R^4 независимо обозначает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

- 5 R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-CN$;
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,
выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа,
фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое
кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
10 следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо,
содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
кислород и сера;
 m равен 0, 1 или 2;
 n равен 0, 1, 2, 3 или 4;
15 p равен 0 или 1, где, если p равен 0, то связь, соединяющая кольцо C и кольцо D ,

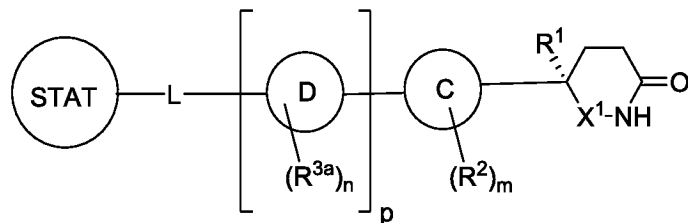
соединена с ; и

- каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная
группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное
20 гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород и сера, или:
две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно
25 взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное,
частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
кислород и сера.

- В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-g,
30 приведенной выше, является соединение формулы I-g' или формулы I-g'':



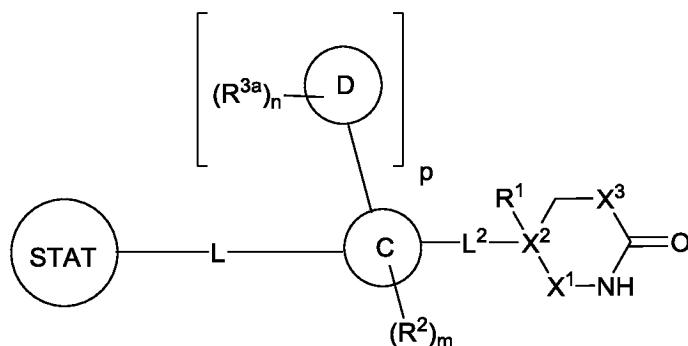
I-g'



I-g''

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:
каждый из следующих: STAT, кольцо C, кольцо D, L, R¹, R², R^{3a}, X¹, n, m и p,
является таким, как определено выше.

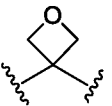
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-Е3-
10 убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-h:



I-h

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
15 изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-,

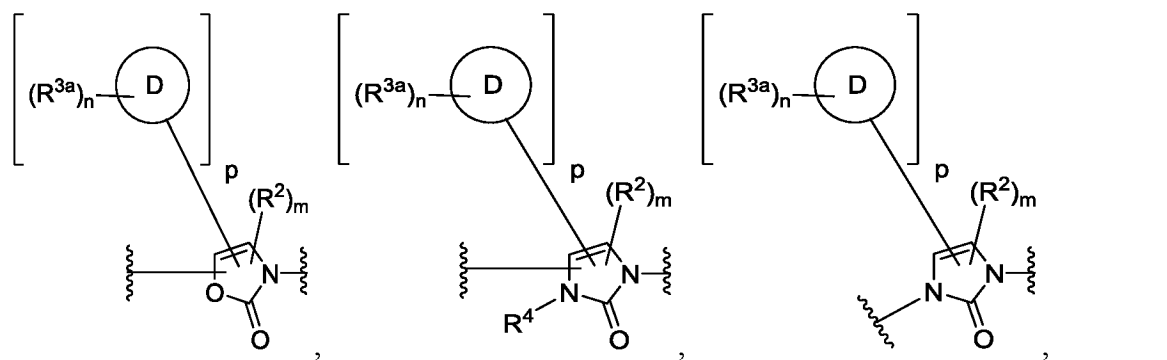
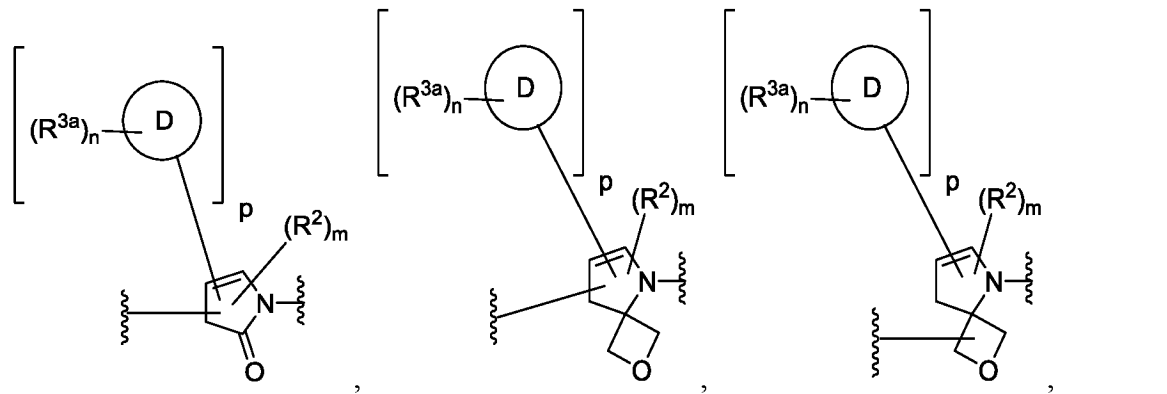
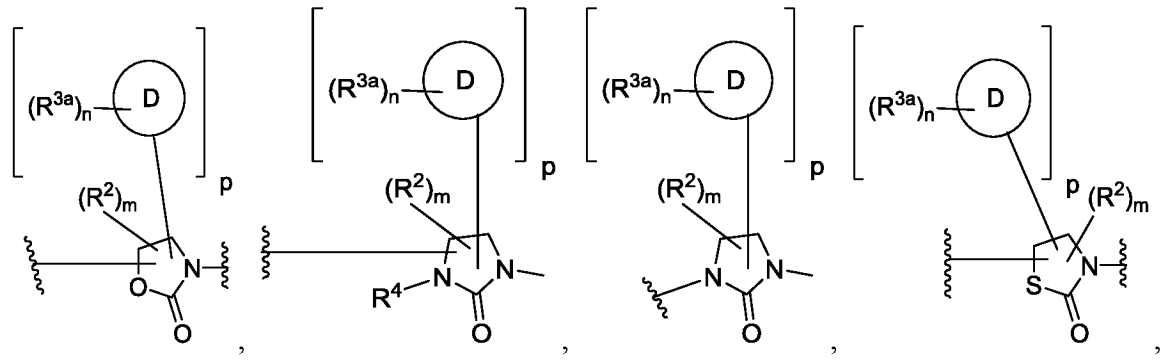
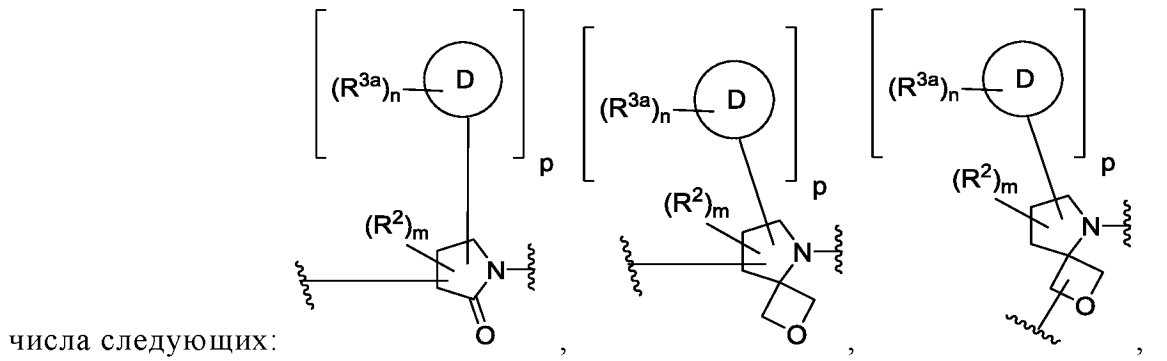
-C(O)-, -C(S)- или  ;

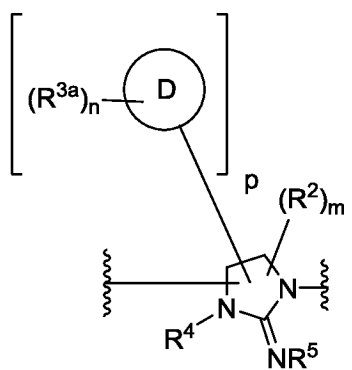
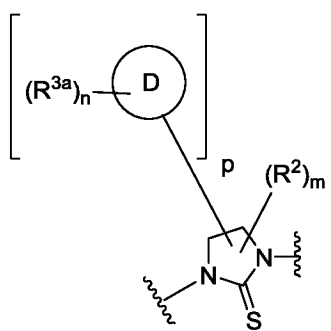
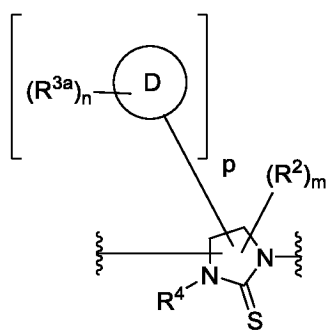
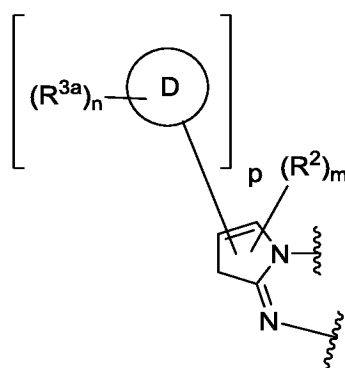
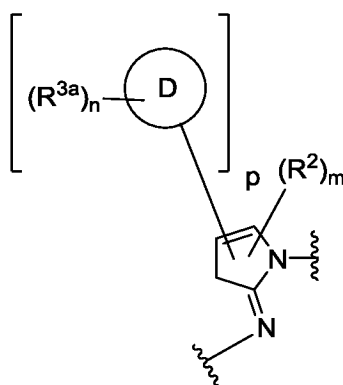
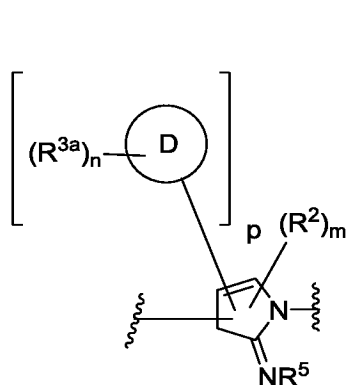
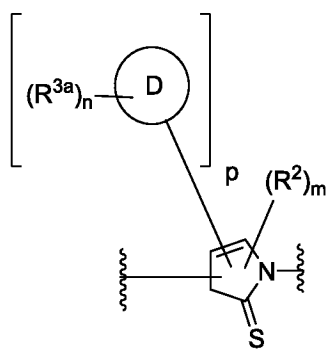
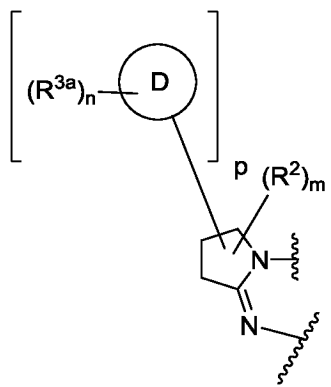
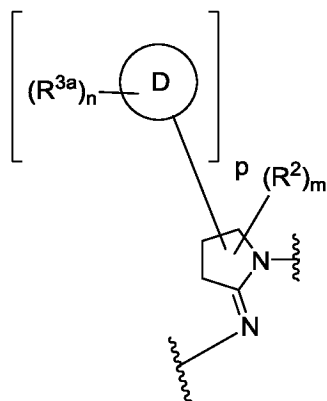
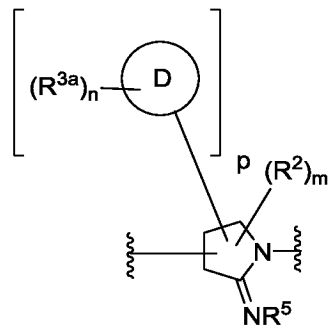
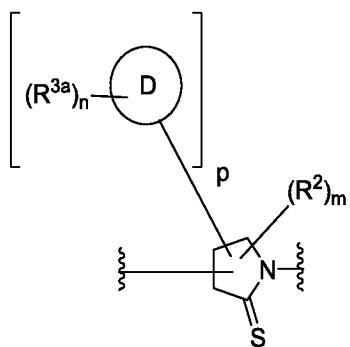
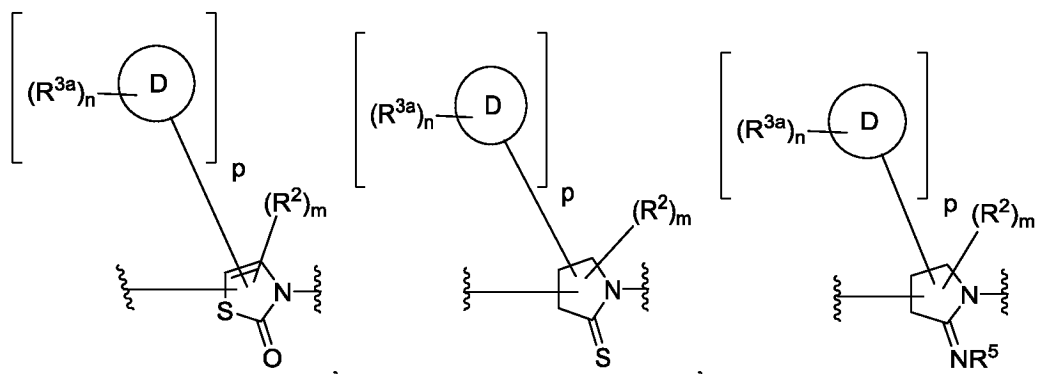
X² обозначает атом углерода или атом кремния;

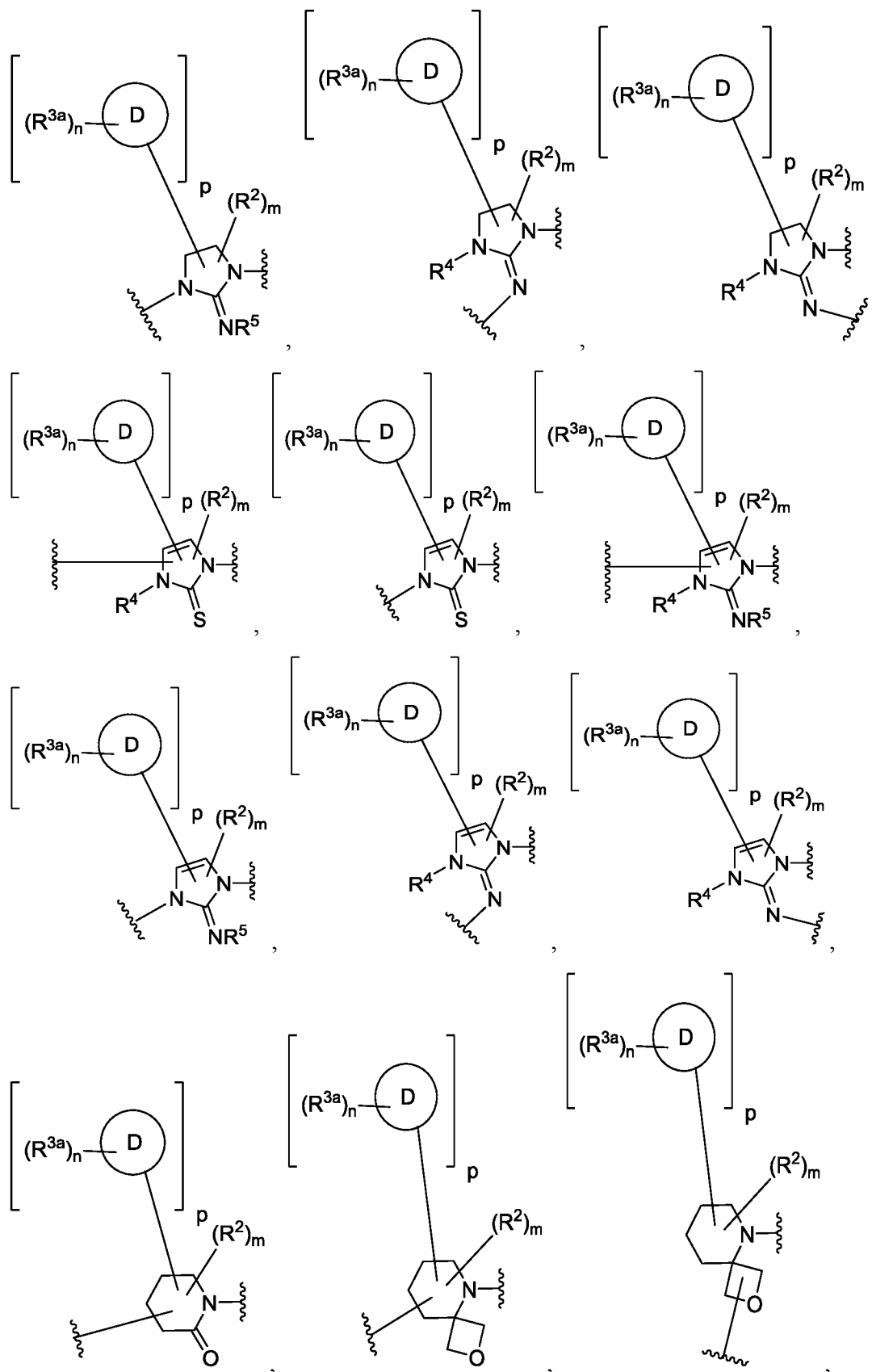
X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-CR_2-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$ или $-Si(R_2)-$;

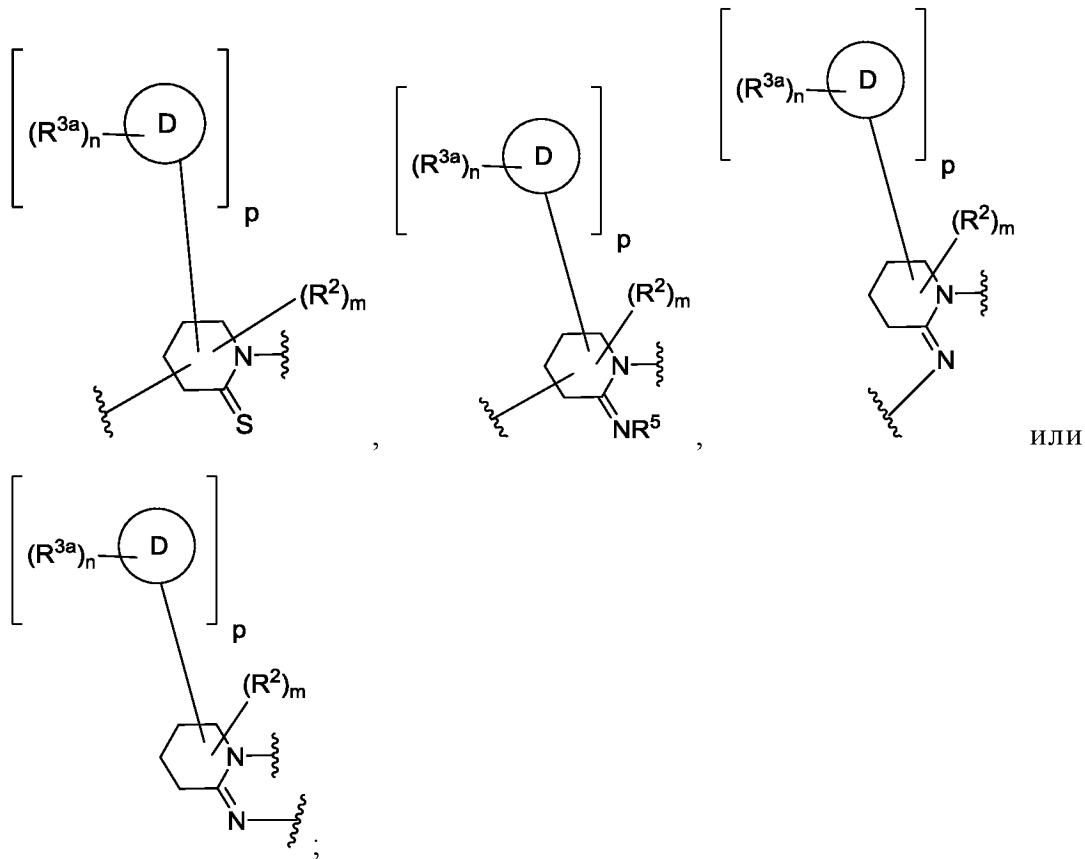
R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или

5 необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу; кольцо С представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из









- каждый R^2 и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -
- 5 C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)(NR₂), -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;
- кольцо D выбрано из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 15 следующих: азот, кислород или сера;
- каждый R^4 независимо обозначает водород, - R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -

OC(O)R , $-\text{OC(O)NR}_2$, $-\text{N(R)C(O)OR}$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{N(R)C(O)NR}_2$ или $-\text{N(R)S(O)}_2\text{R}$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-\text{CN}$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,

5 выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
10 следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно
15 заменены на $-\text{O}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(S)}-$, $-\text{C(R)}_2-$, $-\text{CH(R)}-$, $-\text{C(F)}_2-$, $-\text{N(R)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ или $-\text{(C)=CH}-$;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

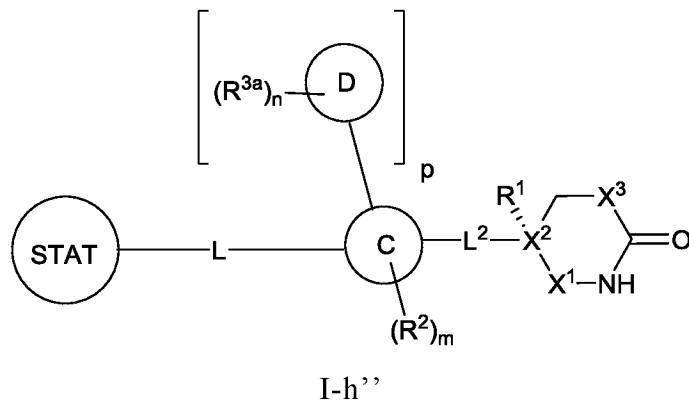
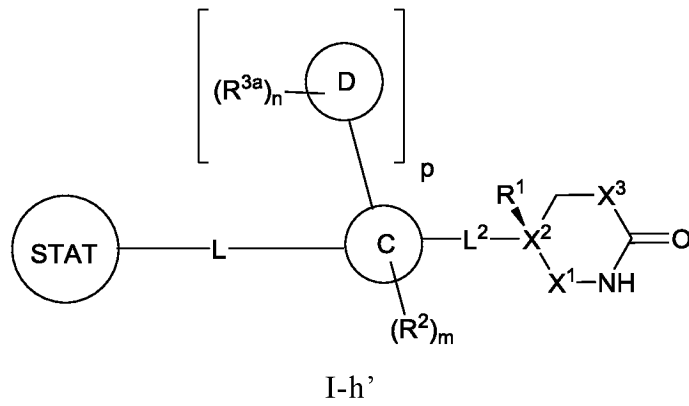
r равен 0 или 1; и

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную

20 группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
25 кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

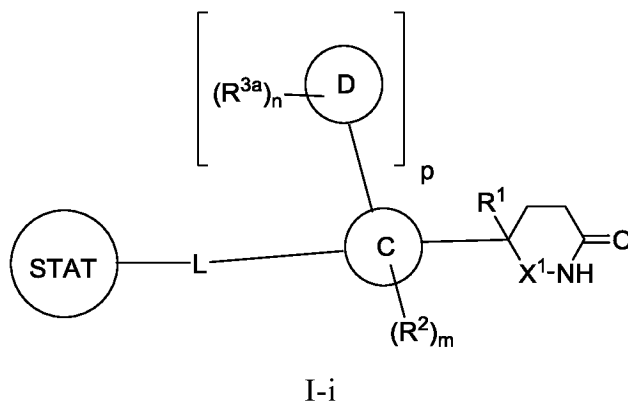
две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно
30 взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-h, приведенной выше, является соединение формулы I-h' или формулы I-h'':



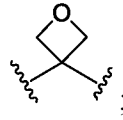
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:
каждый из следующих: STAT, кольцо C, кольцо D, L, L², R¹, R², R^{3a}, X¹, X², X³,
m, n и p, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-
10 убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-i:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
15 изобретении вариантах осуществления, и в которой:

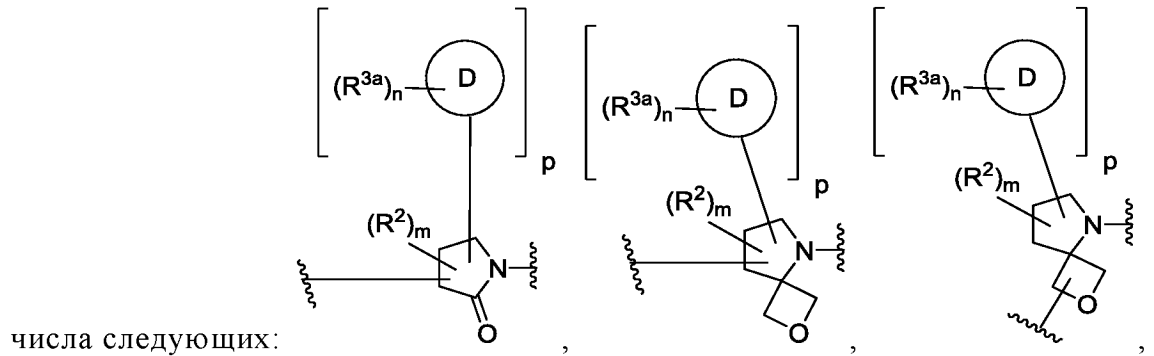
X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:



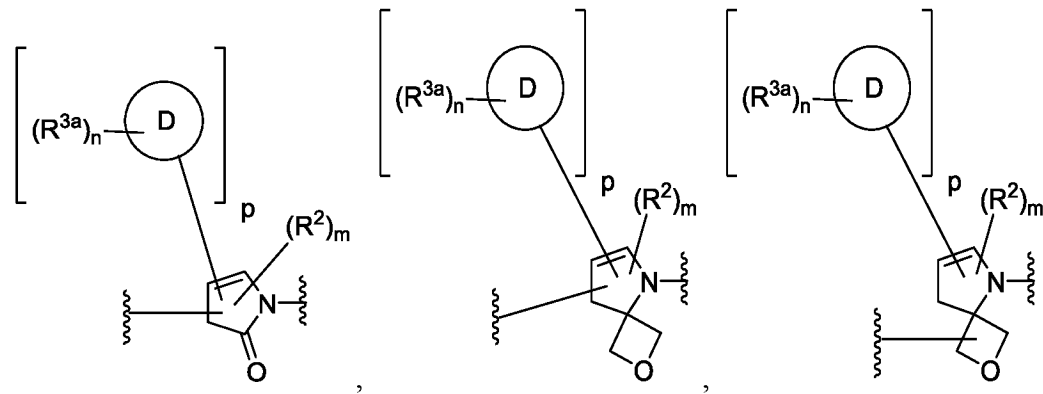
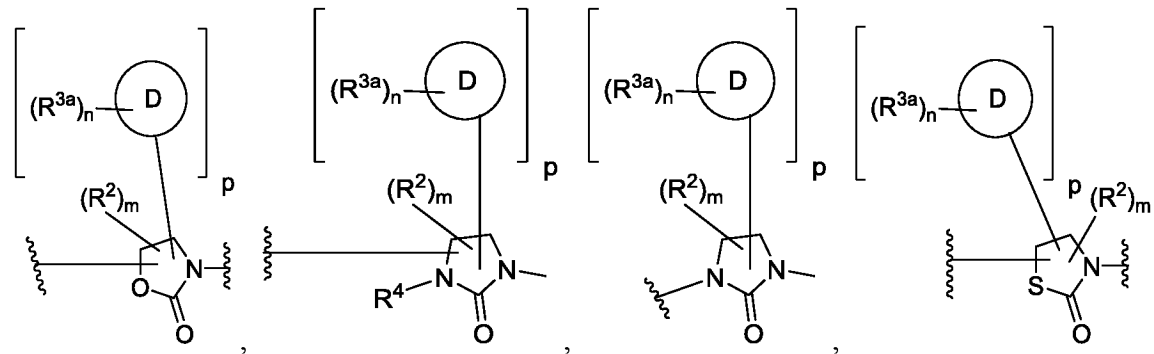
ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или

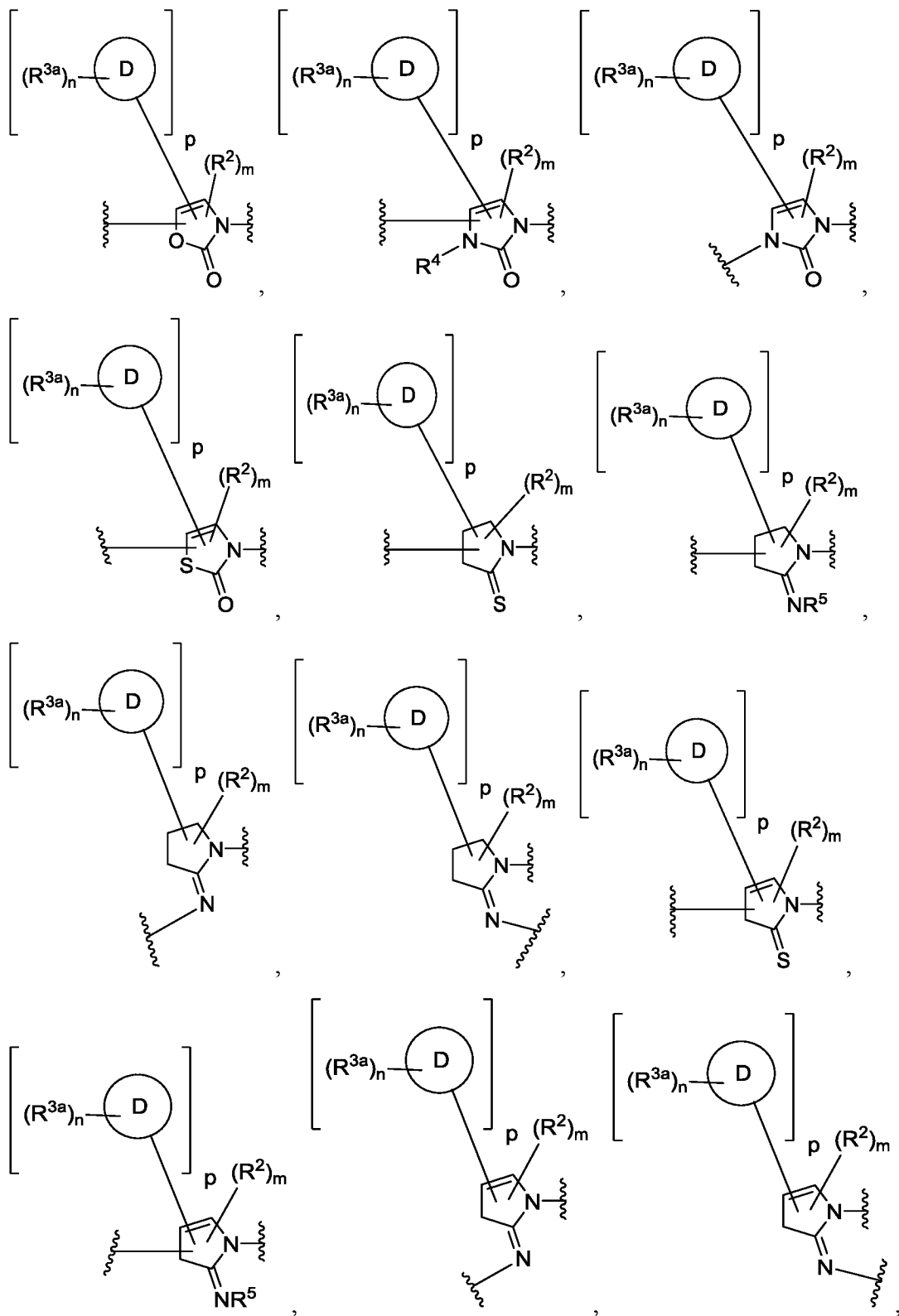
R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

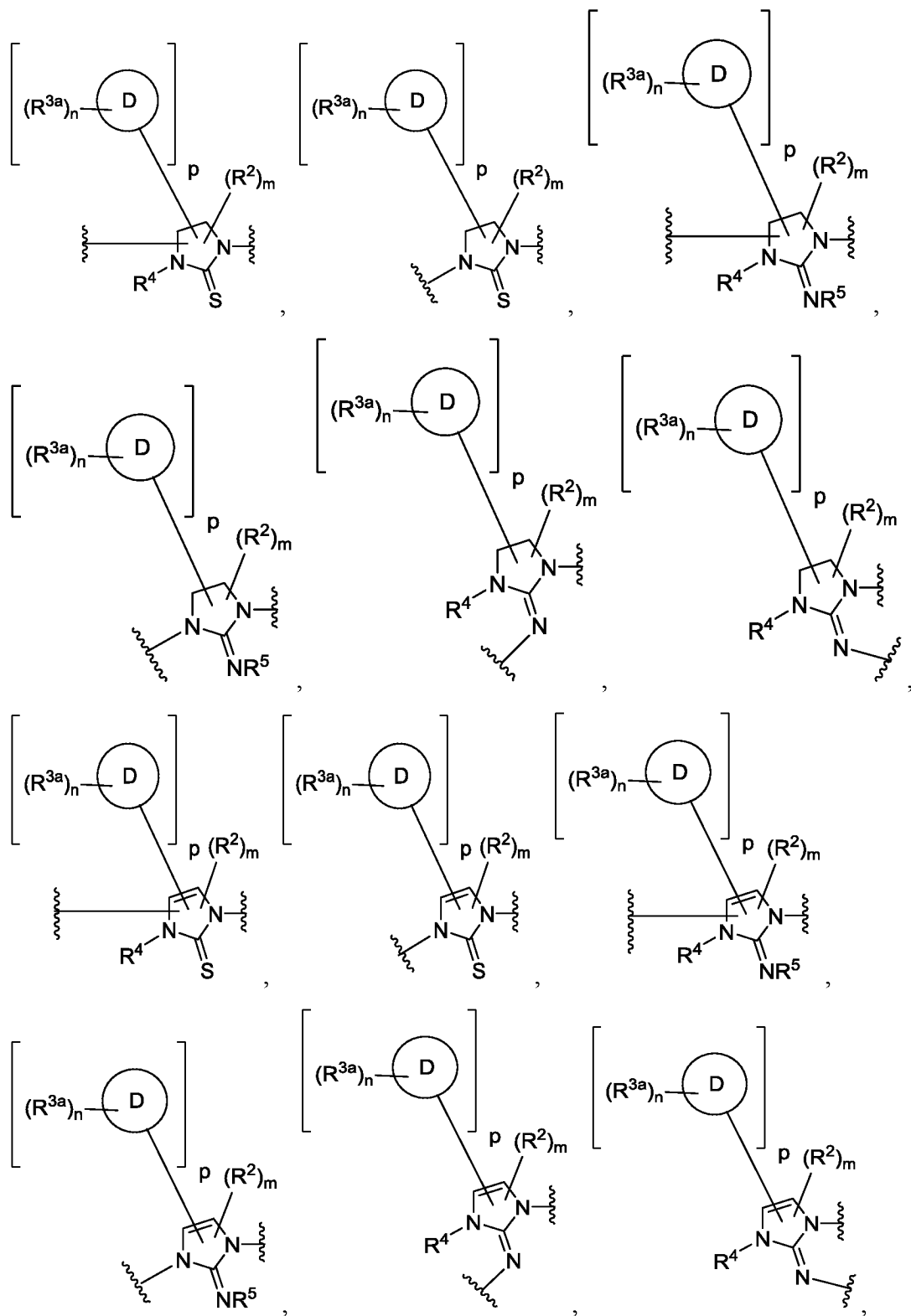
5 кольцо С представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

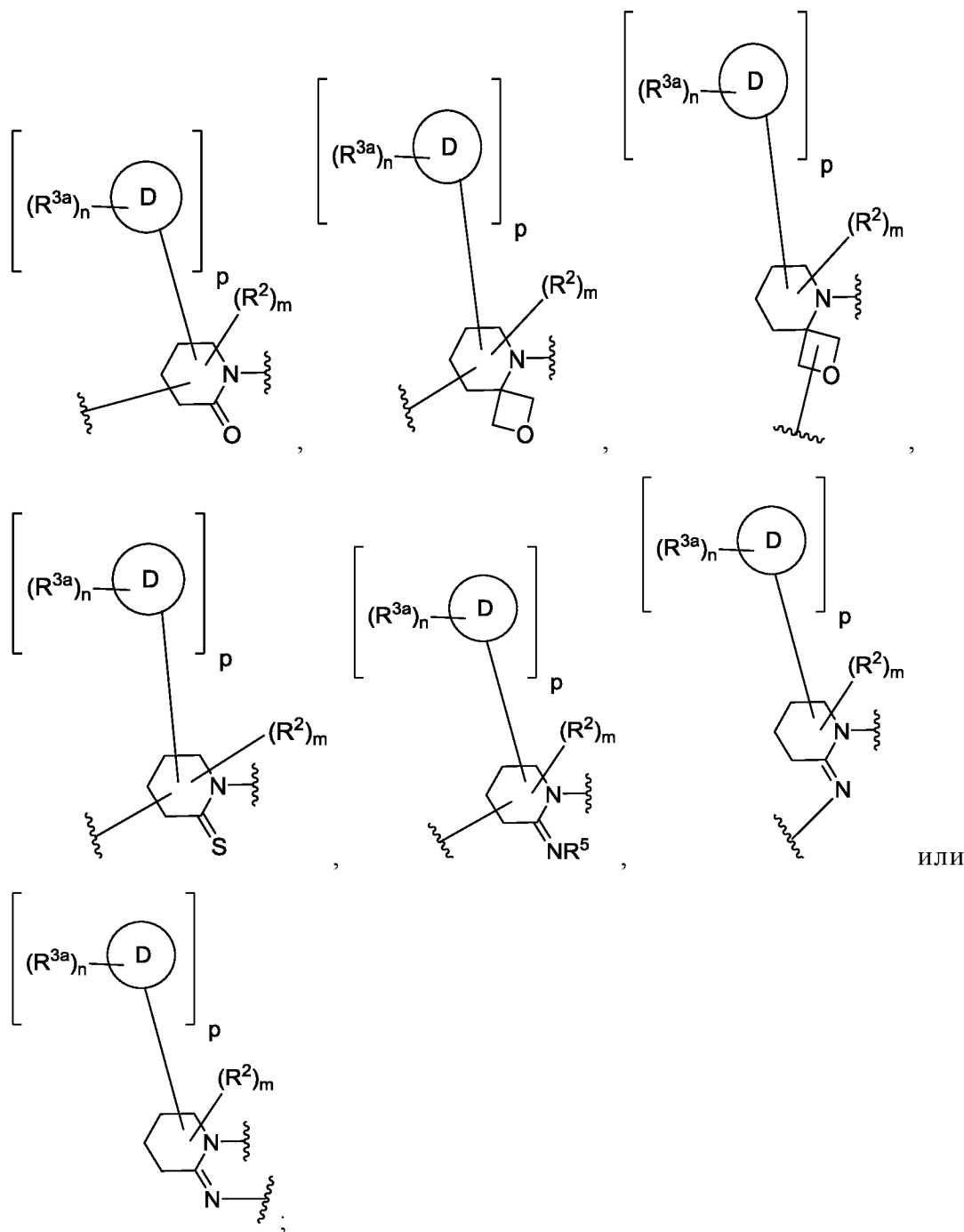


числа следующих:









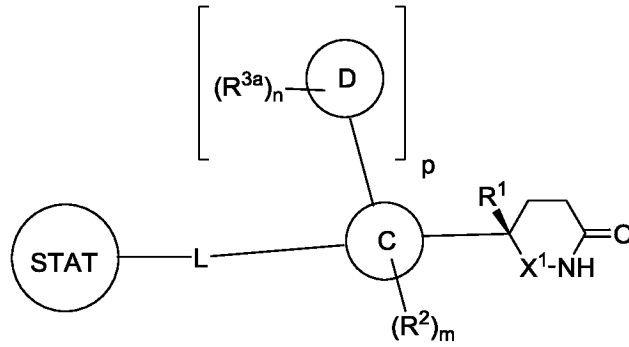
каждый R^2 , R^{3a} , и R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

кольцо D выбрано из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

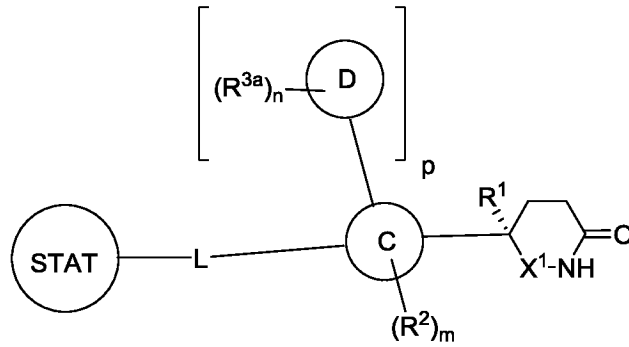
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

- 5 R^5 обозначает водород, алифатическую C_1-C_4 -углеводородную группу или $-CN$; каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое
- 10 следующее: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
- m равен 0, 1 или 2;
- n равен 0, 1, 2, 3 или 4;
- 15 r равен 0 или 1; и
- каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
- 20 из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:
- две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
- 25 содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-i, приведенной выше, является соединение формулы I-i' или формулы I-i'':



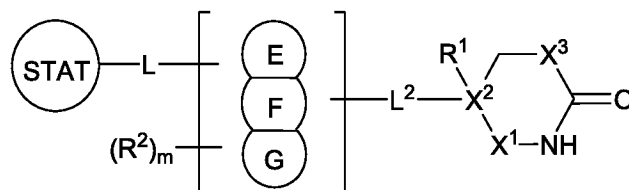
I-i'



I-i''

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:
каждый из следующих: STAT, кольцо C, кольцо D, L, R¹, R², R^{3a}, X¹, m, n и p,
является таким, как определено выше.

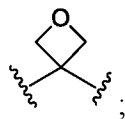
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-
10 убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-j:



I-j

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
15 изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-,

-C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-CR_2-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$ или $-Si(R_2)-$;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4 -углеводородную группу; каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

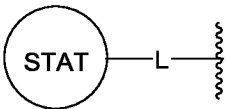
две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

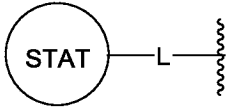
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

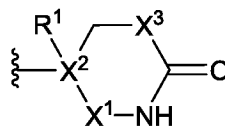
каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный

- арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее
- 5 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, где каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;
- 10 L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S(O)₂- или -C=CH-; и
- 15 m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

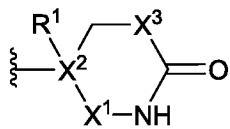
Если указано, что положение присоединения  находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

- 20 Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением
- 25 присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.



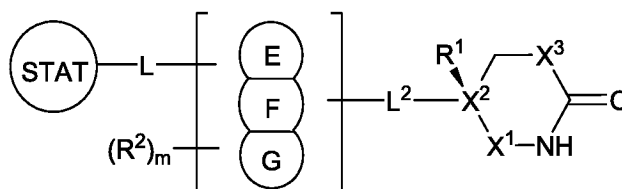
Если указано, что положение присоединения находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением



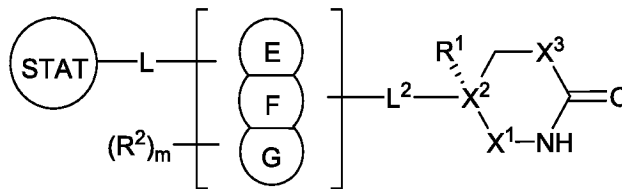
присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

5

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-j, приведенной выше, является соединение формулы I-j' или формулы I-j'':



I-j'

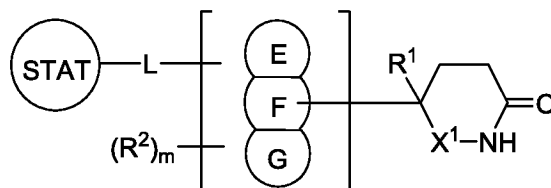


I-j''

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

15 каждый из следующих: STAT, кольцо E, кольцо F, кольцо G, L, L², R¹, R², X¹, X², X³ и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-k:

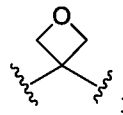


I-k

20

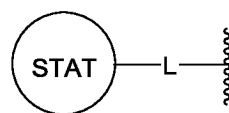
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

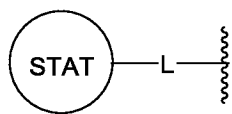


- 5 ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или ;
- R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -N(R)₂, -Si(R)₃ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;
- каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
- 10 группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 15 следующих: азот, кислород и сера, или:
- две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
- 20 содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
- каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂ или -N(R)S(O)₂R;
- 25 каждый R⁶ независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 30 следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-3 атома азота, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, где каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и m равен 0, 1, 2, 3 или 4.



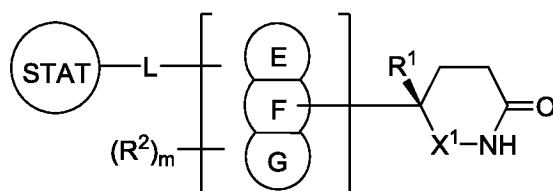
Если указано, что положение присоединения находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением



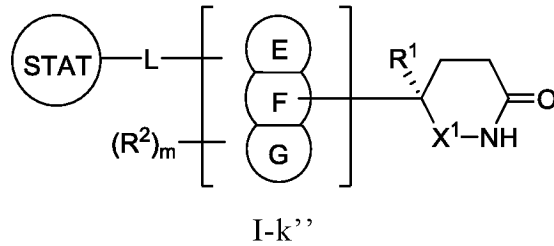
присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-k, приведенной выше, является соединение формулы I-k' или формулы I-k'':



I-k'

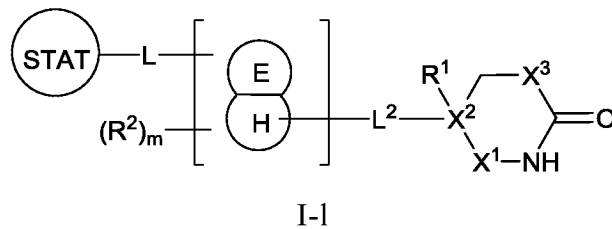


или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

каждый из следующих: STAT, L, кольцо E, кольцо F, кольцо G, L, R¹, R², X¹ и m, является таким, как определено выше.

5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереброн) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-1:

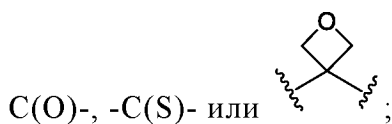


10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

15

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-, -



X² обозначает атом углерода или атом кремния;

X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -Si(R₂)-;

20

R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -N(R)₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)(R)₂, -Si(R)₃ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу; каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

25

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

5 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

10 каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)(NR₂), -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;

15 каждый R⁶ независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
20 следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

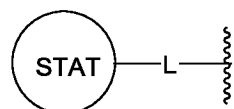
кольцо E представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4
25 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4
30 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо H представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 7-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное

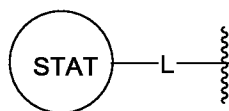
карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или

5 разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S(O)₂- или -C=CH-;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4.



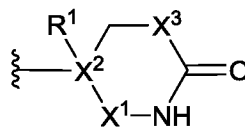
10 Если указано, что положение присоединения находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением



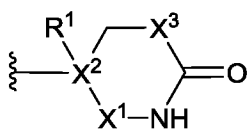
15 присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся

20 в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.



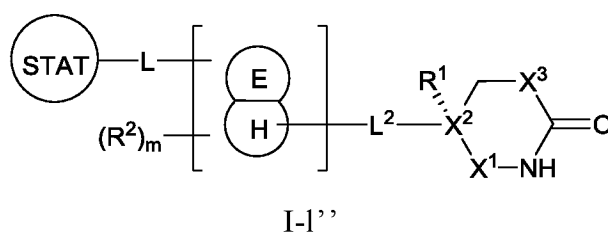
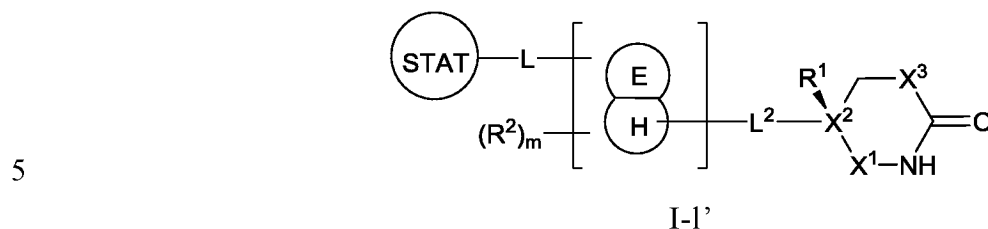
Если указано, что положение присоединения находится в кольце E или кольце H, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением



25 присоединения может являться любой доступный атом

углерода или азота, содержащийся в кольце E или кольце H, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо E и кольцо H.

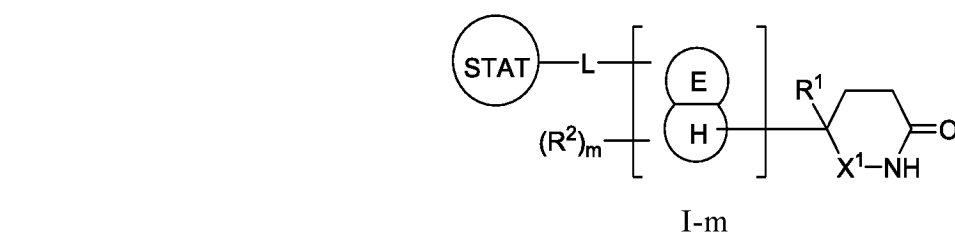
В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-1, приведенной выше, является соединение формулы I-1' или формулы I-1'':



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

10 каждый из следующих: STAT, кольцо E, кольцо H, L, L², R¹, R², X¹, X², X³ и m, является таким, как определено выше.

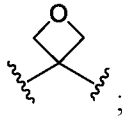
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-m:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем

20 изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или ;

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1-C_4 -углеводородную группу;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R , присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

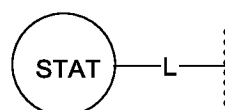
каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

кольцо E представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4

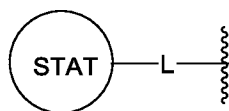
гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо Н представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: 7-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или

5 гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо Е необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и m равен 0, 1, 2, 3 или 4.



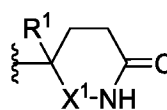
10 Если указано, что положение присоединения находится в кольце Е или кольце Н, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением



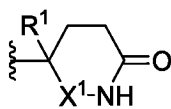
присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце Е или кольце Н, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо Е и кольцо Н.

15 Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце Е или кольце Н, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце Е или кольце Н, включая атом углерода, с помощью которого

20 сконденсированы кольцо Е и кольцо Н.

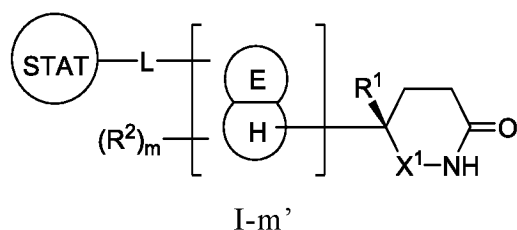


Если указано, что положение присоединения находится в кольце Е или кольце Н, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

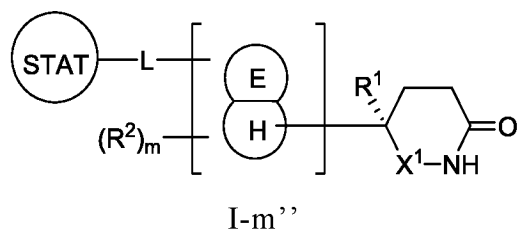


25 присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце Е или кольце Н, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо Е и кольцо Н.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-m, приведенной выше, является соединение формулы I-m' или формулы I-m'':



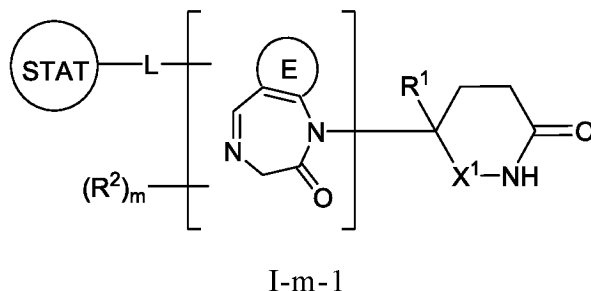
5



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

каждый из следующих: STAT, кольцо E, кольцо H, L, R¹, R², X¹ и m, является таким, как определено выше.

10 В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-m, приведенной выше, является соединение формулы I-m-1:

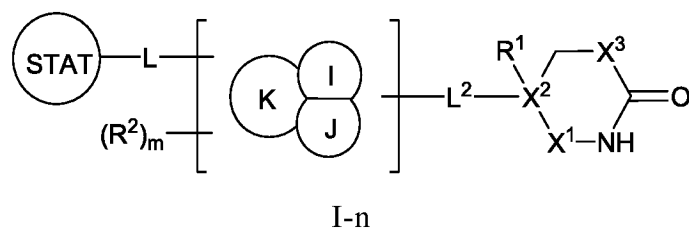


или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

15 каждый из следующих: STAT, L, кольцо E, X¹, R¹, R² и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-n:

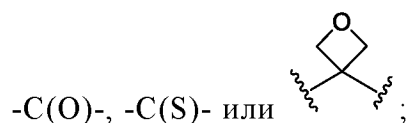
20



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-,



5 X² обозначает атом углерода или атом кремния;

X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,
-NR-, -O-, -S- или -Si(R₂)-;

R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂,
-P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)(R)₂, -Si(R)₃ или

10 необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная
группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
15 из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с
промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично
20 ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота
содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
кислород и сера;

каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -
OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -
25 C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -
OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)(NR₂), -OP(O)(NR₂)₂-, -
N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -
N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)(NR₂), -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;

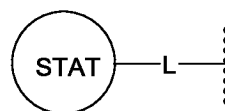
каждый R⁶ независимо обозначает необязательно замещенную группу,
30 выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа,
фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое
кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа

следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

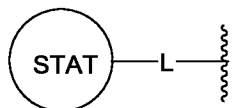
каждое кольцо I и J независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклический, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S(O)₂- или -C=CH-; и

m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

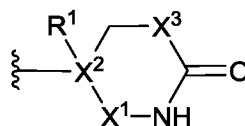


Если указано, что положение присоединения находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

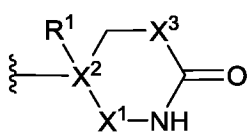


присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I, кольцо J и кольцо K.

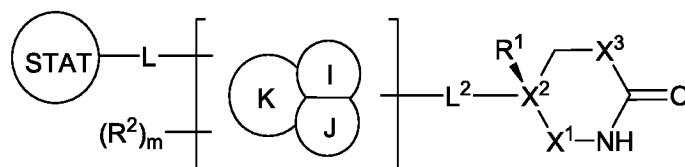
Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I, кольцо J и кольцо K.



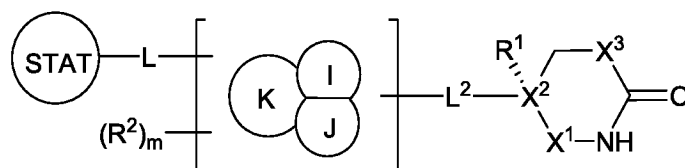
Если указано, что положение присоединения находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

10 присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I, кольцо J и кольцо K.

15 В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-n, приведенной выше, является соединение формулы I-n' или формулы I-n'':



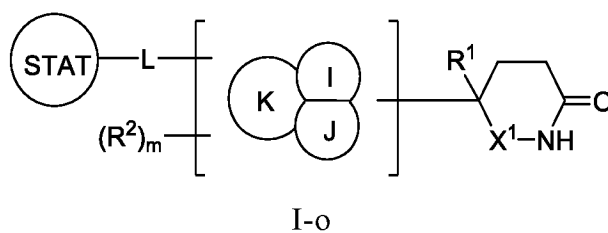
I-n'



I-n''

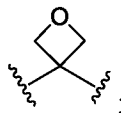
20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой: каждый из следующих: STAT, кольцо I, кольцо J, кольцо K, L, L², R¹, R², X¹, X², X³ и m, является таким, как определено выше.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-o:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

5 ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или ;

R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -N(R)₂, -Si(R)₃ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

15 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R² независимо обозначает водород, дейтерий, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -Si(R)₃, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂ или -N(R)S(O)₂R;

25 каждый R⁶ независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо,

содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждое кольцо I и J независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил,

5 содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный

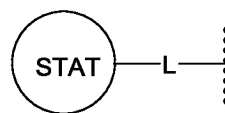
10 гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное

15 карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или

сера, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Если указано, что положение присоединения

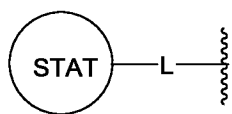


находится в

кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей

20 подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

присоединения



может являться любой доступный атом углерода

или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом

углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

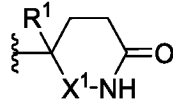
Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце I,

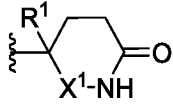
25 кольцо J и кольцо K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или

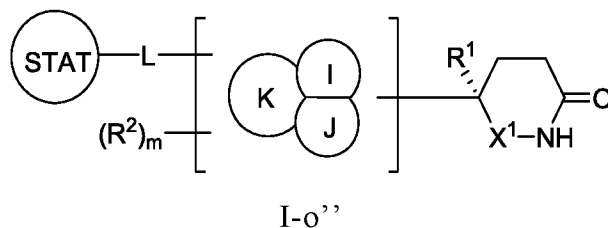
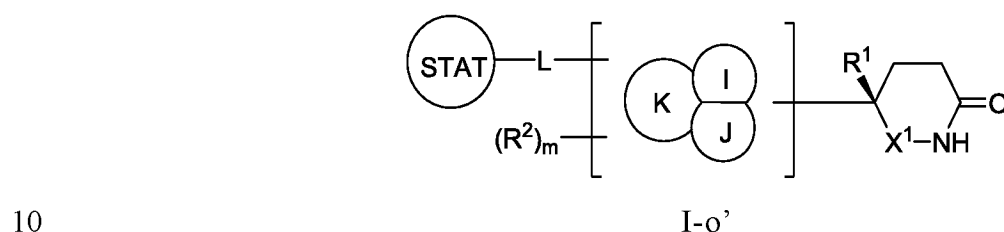
азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода,

с помощью которого сконденсированы кольцо I кольцо J и кольцо K.

Если указано, что положение присоединения  находится в кольце I, кольце J и кольце K, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением

5 присоединения  может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце I, кольце J или кольце K, включая атом углерода, с помощью которого сконденсированы кольцо I, кольцо J и кольцо K.

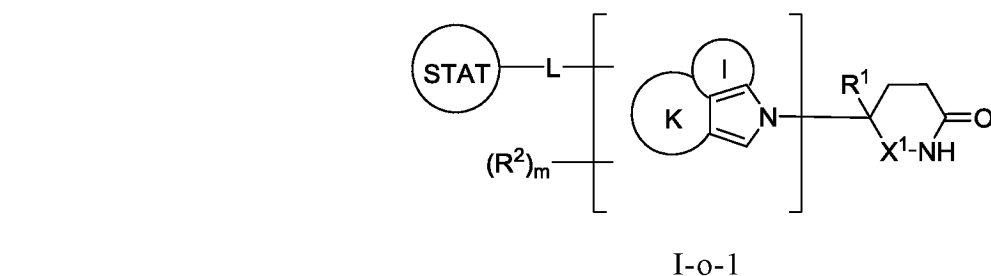
В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-o, приведенной выше, является соединение формулы I-o' или формулы I-o'':



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

каждый из следующих: STAT, кольцо I, кольцо J, кольцо K, L, R¹, R², X¹ и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы I-o, приведенной выше, является соединение формулы I-o-1:

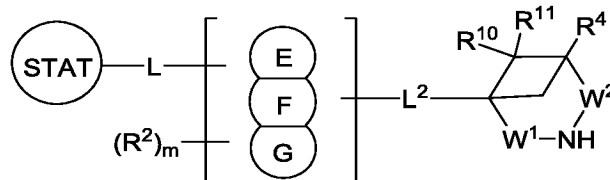


или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

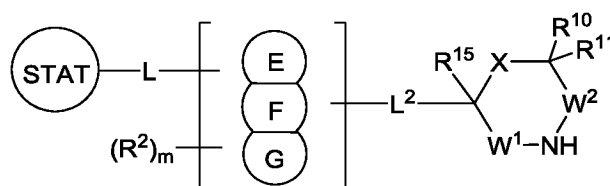
каждый из следующих: STAT, L, кольцо I, кольцо K, X¹, R¹, R² и m, является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-o-2 или I-o-3:

5



I-o-2



I-o-3

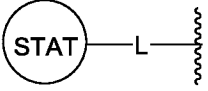
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

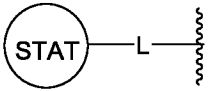
каждый R^2 независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)NR₂, -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

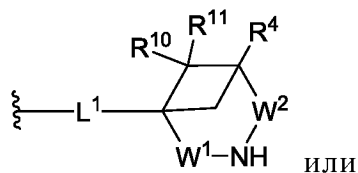
каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный

- насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, где
- 5 каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная
- 10 группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:
- 15 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
- 20 L² обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₃-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂- или -(C)=CH-;
- 25 m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16; и R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, W¹, W² и X являются такими, как определено в WO 2019/099868, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

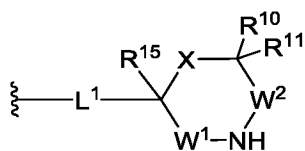
- 30 Если указано, что положение присоединения  находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением


 присоединения может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая кольцо, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

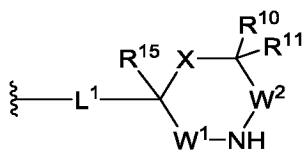
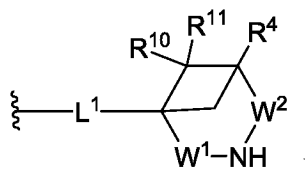
Если указано, что положение присоединения $-(R^2)_m$ находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения $-(R^2)_m$ может являться любой доступный атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.



10 Если указано, что положение присоединения



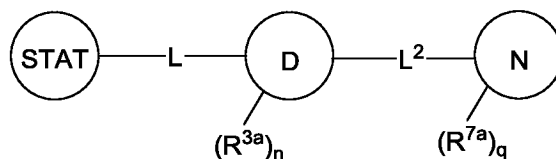
находится в кольце E, кольце F или кольце G, то подразумевается и для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что положением присоединения



может являться любой доступный

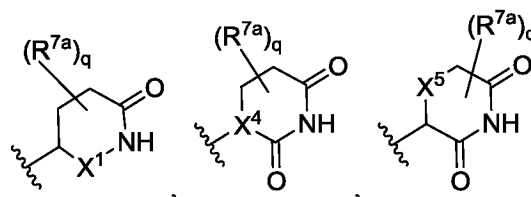
15 атом углерода или азота, содержащийся в кольце E, кольце F или кольце G, включая атом углерода, с помощью которого кольцо E или кольцо G сконденсированы с кольцом F.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-o-4:

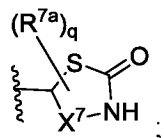
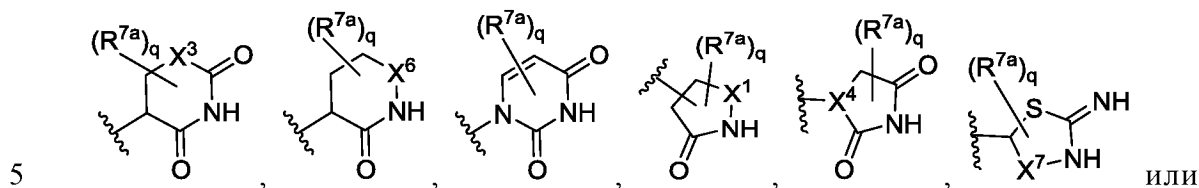


I-o-4

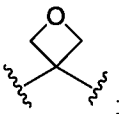
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:



кольцо N выбрано из числа следующих:

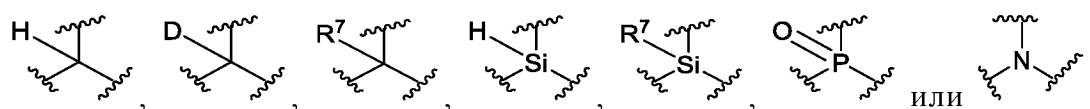


X^1 , X^6 и X^7 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCF}_3-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}-$, -

$\text{P}(\text{O})\text{OR}-$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$ или ;

10 X^3 и X^5 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SiR}_2-$;

X^4 обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:



15 каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
20 следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота

содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)NR₂, -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^{7a} независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)R₂, -Si(OH)₂R, -SiR₃ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу; или

R^{7a} и X^1 или X^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера;

две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера;

две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 7-13-членное

насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера;

- 5 кольцо D выбрано из числа следующих: 6-10-членный арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 10 следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

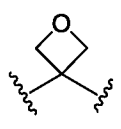
L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно

15 заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂- или -(C)=CH-;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

- 20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^1 , X^6 и X^7 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CH₂-, -C(R)₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CH(R)-, -CH(CF₃)-

, -P(O)(OR)-, -P(O)(R)-, -P(O)(NR₂)-, -S(O)-, -S(O)₂- или .

- 25 В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления один или
- 30 большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7

обозначают $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают $-\text{P}(\text{O})(\text{R})-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают $-\text{P}(\text{O})\text{NR}_2-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают $-\text{S}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают $-\text{S}(\text{O})_2-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7



10 В некоторых вариантах осуществления X^1 , X^6 и X^7 независимо выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^2 обозначает атом углерода, атом азота или атом кремния.

15 В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом углерода. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом азота. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом кремния.

В некоторых вариантах осуществления X^2 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^3 и X^5 независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{SiR}_2-$ или $-\text{O}-$.

25 В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{CR}_2-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{NR}-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{CF}_2-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{CHF}-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{S}-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{CH}(\text{R})-$. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают $-\text{SiR}_2-$. В

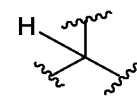
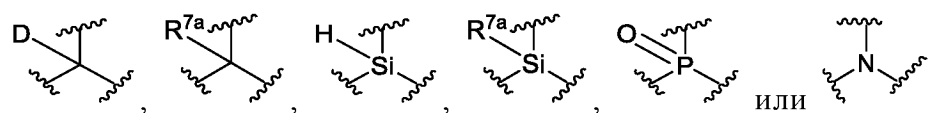
30

некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -O-.

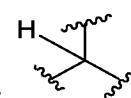
В некоторых вариантах осуществления X^3 и X^5 независимо выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^4

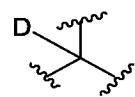
обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:



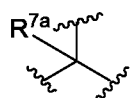
В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает



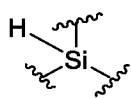
некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает



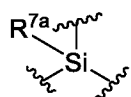
10 вариантах осуществления X^4 обозначает



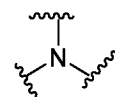
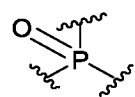
осуществления X^4 обозначает



X^4 обозначает



. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает



15 приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1

обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)(R)₂, -Si(R)₃,

20 R^1 и X^1 или X^4 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-

членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)(NR₂)OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -Si(OH)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -Si(OH)(R)₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -Si(R)₃. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 и X¹ или X⁴, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо обозначает водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера, или две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота

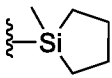
содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C₁-C₆-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R² и R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, -R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)NR₂, -N(R)P(O)(NR₂)₂ или -N(R)S(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает -R⁶. В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R² и/или R^{3a} обозначает -NO₂. В некоторых вариантах

вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CH}_2\text{NHCOMe}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CH}_2\text{NHCONHMe}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NHCOMe}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NHCONHEt}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{SiMe}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{SiMe}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{SiMe}(\text{OH})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает . В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает Br. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает Cl. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает F. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает Me. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NHMe}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NMe}_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NHCO}_2\text{Et}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CH}_2\text{Ph}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{NHCO}_2\text{tBu}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CO}_2\text{tBu}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 и/или R^{3a} обозначает $-\text{CF}_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^{3a} выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^3 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}_2)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{NR}_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_2)\text{OR}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_2)_2$, $-\text{Si}(\text{OH})_2\text{R}$, $-\text{Si}(\text{OH})(\text{R})_2$ или $-\text{Si}(\text{R})_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах

осуществления R^3 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -S(O)₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -C(O)NR(OR). В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OP(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OP(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)S(O)₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)P(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -N(R)P(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -P(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -P(O)(NR₂)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -P(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -Si(OH)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -Si(OH)(R)₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -Si(R)₃.

В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OCH₃. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^4 независимо обозначает водород, дейтерий, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$ или $-P(O)(NR_2)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-R^6$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает $-P(O)(NR_2)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает этил. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^5 обозначает водород, дейтерий, необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как в общем определено выше, каждый R^{7a} независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -N(R)₂, -P(O)(R)₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)R₂, -Si(OH)₂R, -SiR₃ или необязательно

замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу, или R^{7a} и X¹ или X³,
взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное,
частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое
кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
5 следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или две группы R^{7a},
присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые
вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное
кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома,
независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или
10 сера, или две группы R^{7a}, присоединенные к соседним атомам углерода,
необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное
насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных
из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 7-13-членное
15 насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо
или спироциклическое гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3
гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород,
кремний или сера.

В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает водород. В
20 некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает дейтерий. В некоторых
вариантах осуществления R^{7a} обозначает галоген. В некоторых вариантах
осуществления R^{7a} обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^{7a}
обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -SR. В
некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -S(O)R. В некоторых
25 вариантах осуществления R^{7a} обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах
осуществления R^{7a} обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{7a}
обозначает -Si(R)₃. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -
P(O)(R)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -P(O)(OR)₂. В
некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -P(O)(NR₂)OR. В некоторых
30 вариантах осуществления R^{7a} обозначает -P(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах
осуществления R^{7a} обозначает -Si(OH)R₂. В некоторых вариантах осуществления
R^{7a} обозначает -Si(OH)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает
необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу. В

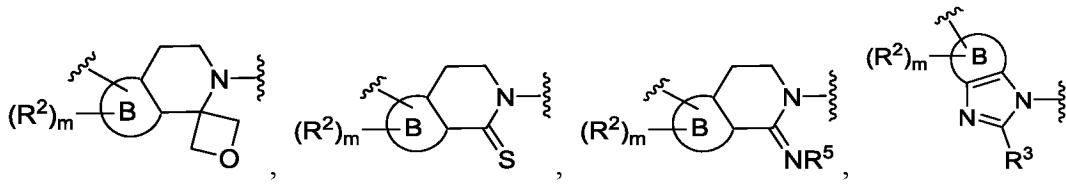
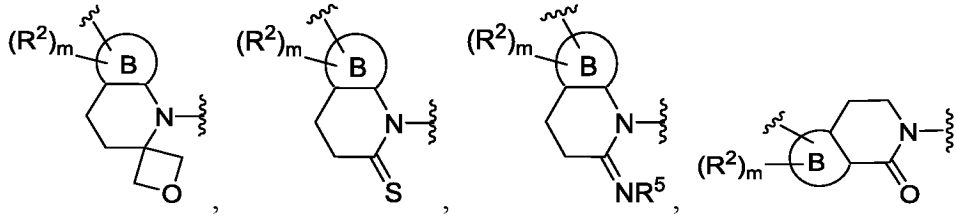
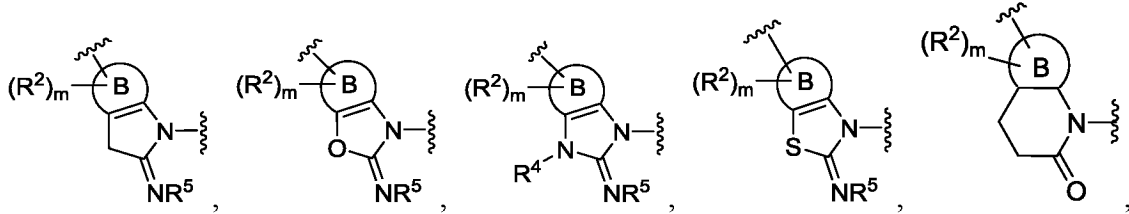
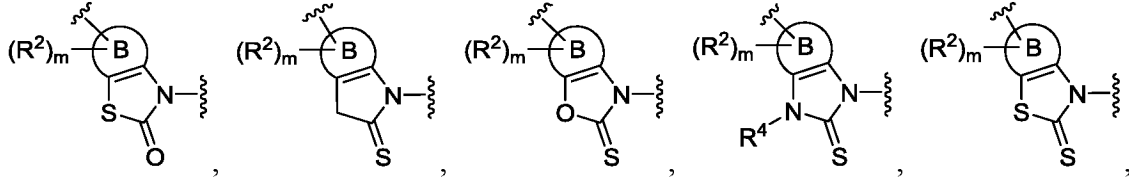
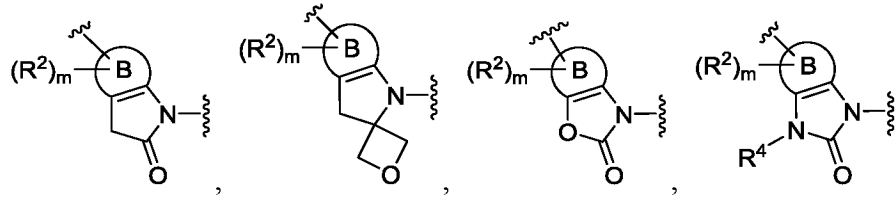
некоторых вариантах осуществления R^{7a} и X^1 или X^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

В некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из числа следующих: водород, галоген, -CN, -OR, -NR₂ или C₁-C₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из числа следующих: водород, галоген, -CN или C₁-C₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает фтор. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3- или 4-членное спиросочлененное кольцо.

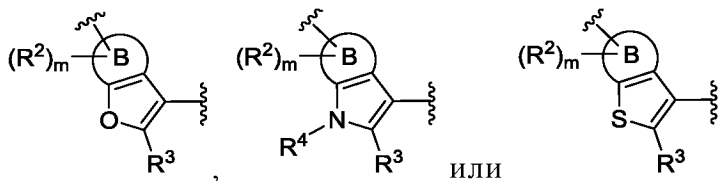
В некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо А представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из числа

следующих:

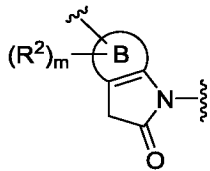


5

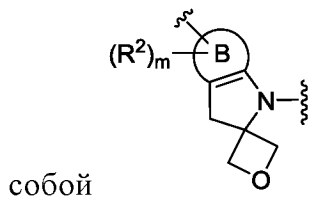


или

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

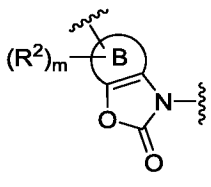


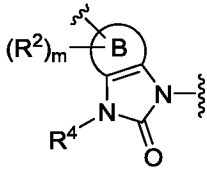
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

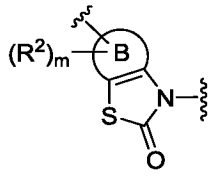


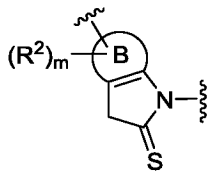
собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

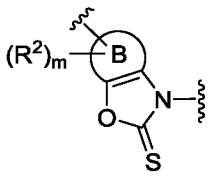
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

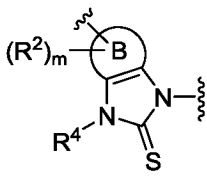
кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

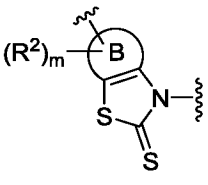
осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых

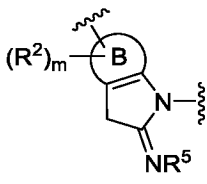
вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В

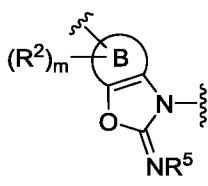
5 некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

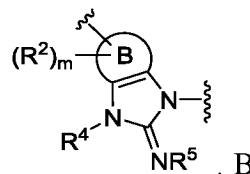
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

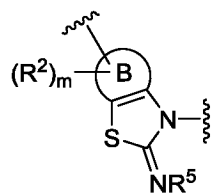
кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

10 осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых

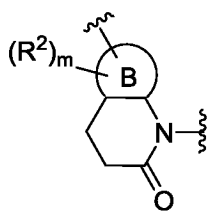


вариантах осуществления кольцо А представляет собой

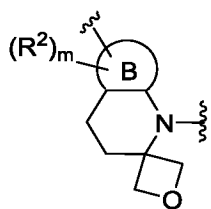
некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

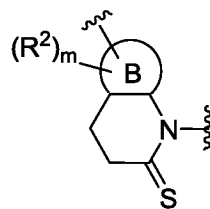


собой



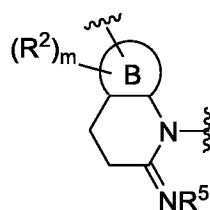
5 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления



кольцо А представляет собой

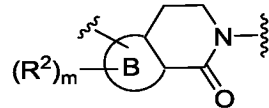
. В некоторых вариантах



осуществления кольцо А представляет собой

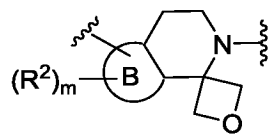
. В некоторых

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

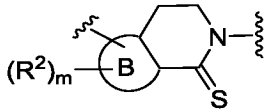


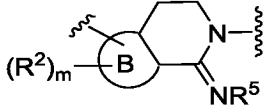
. В

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

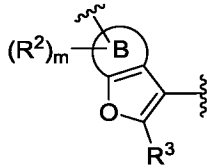


10 . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

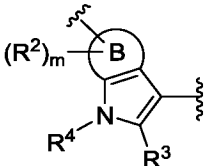
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

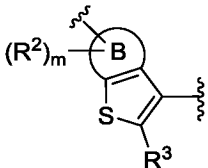
кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых

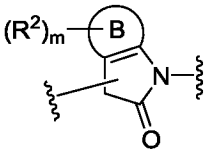
вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В

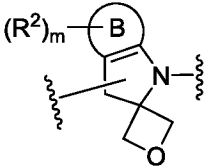
5 некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

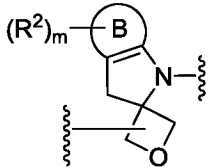
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

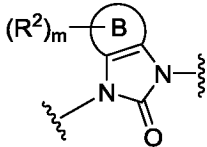
собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

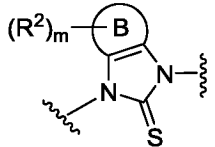
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

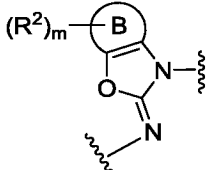
10 собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

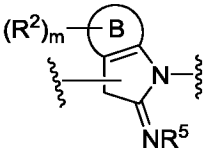
кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

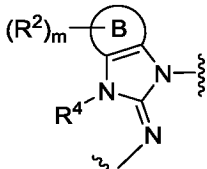
осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых

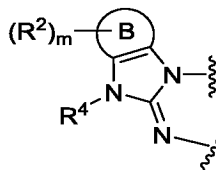
вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

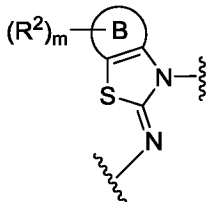
5  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

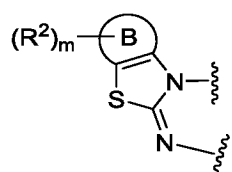
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах

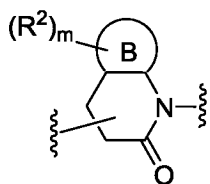
осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых

10 вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В

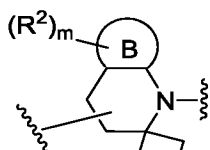
некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет



собой

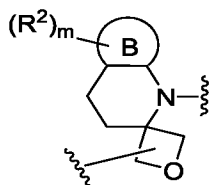


представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

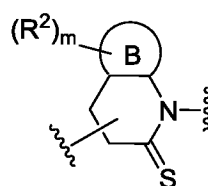
5

кольцо А представляет собой



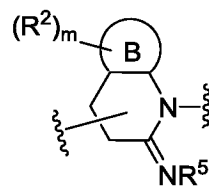
. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой



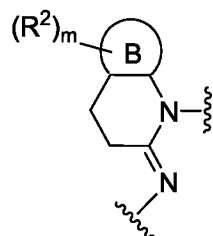
. В некоторых

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

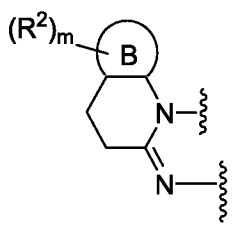


. В

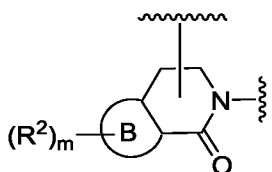
некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



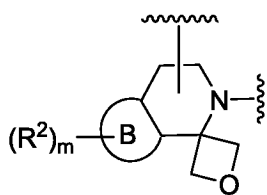
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет



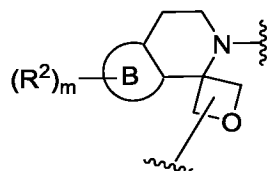
с собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А



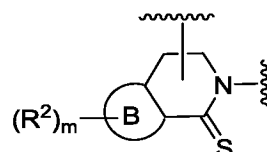
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



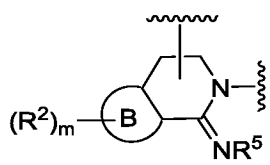
кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах



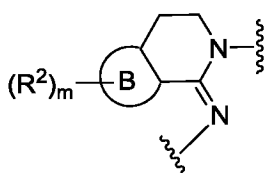
осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых



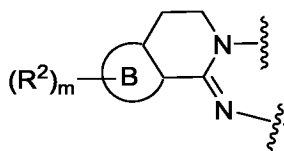
5 вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



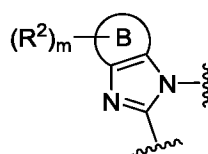
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А



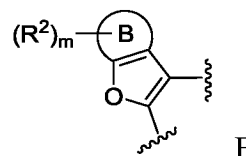
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления



кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах

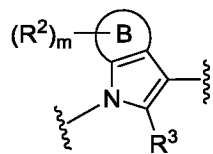


10 осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых

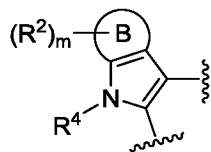


вариантах осуществления кольцо А представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

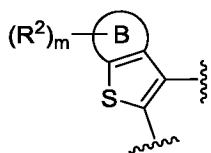


. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет



собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А



5 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих:

10 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

15 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

[00157] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой

конденсированный 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления

20 кольцо В представляет собой конденсированный 6-членный гетероарил,

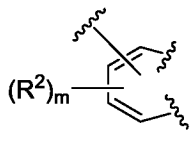
содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо В

представляет собой конденсированный 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо В

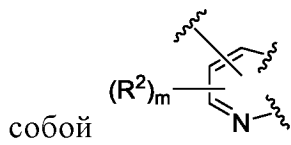
представляет собой конденсированный 5-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой

5 конденсированный 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

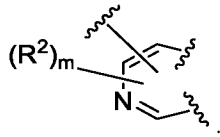
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет



10 собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо В

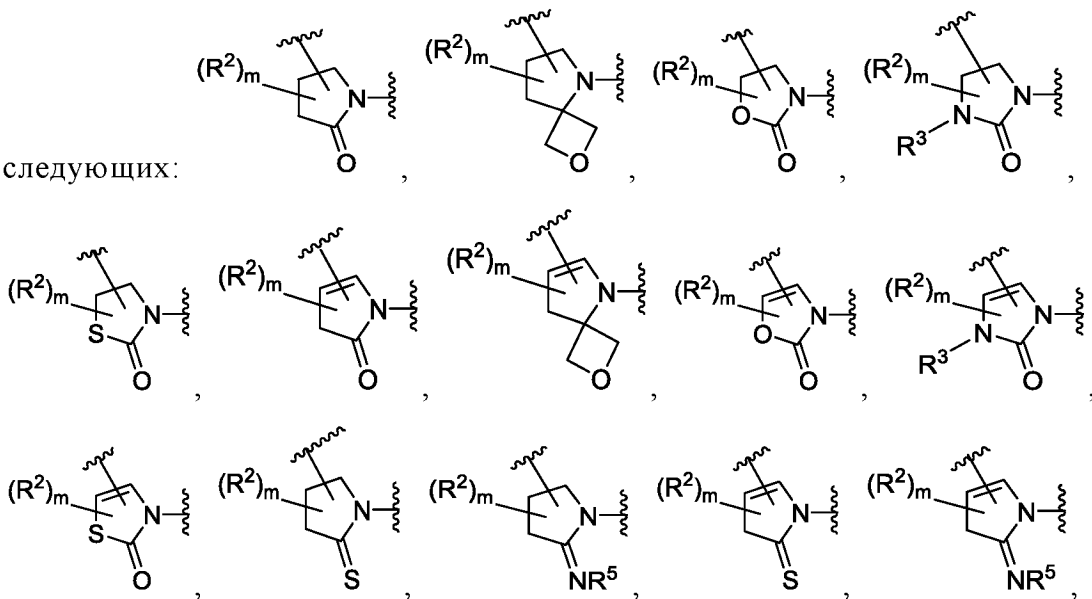


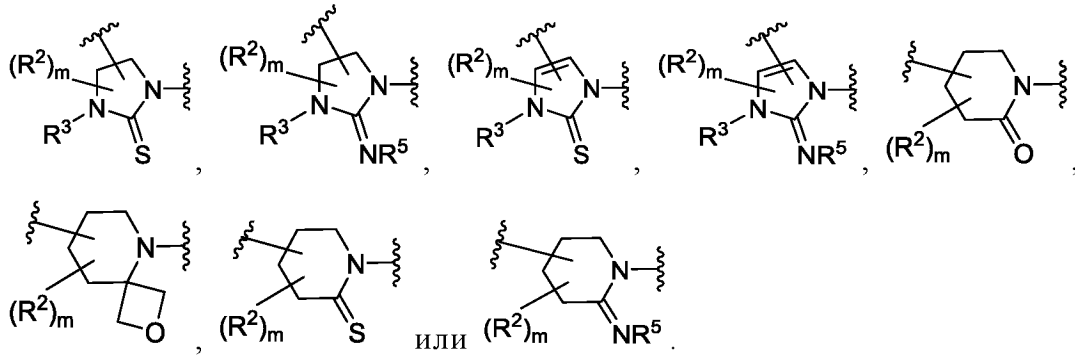
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

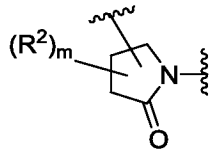
15 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо С представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из числа

следующих:

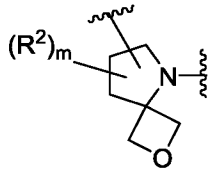




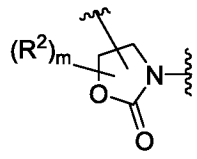
В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой



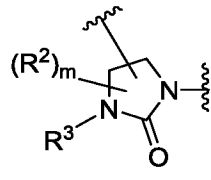
. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет



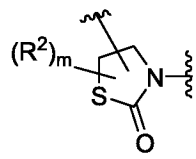
5 собой



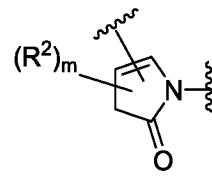
представляет собой



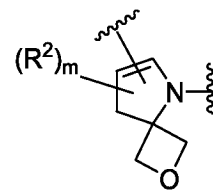
С представляет собой



кольцо С представляет собой



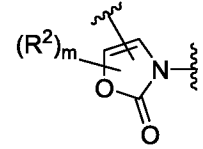
осуществления кольцо С представляет собой



10

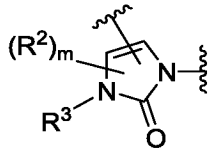
вариантах осуществления кольцо С представляет собой

. В

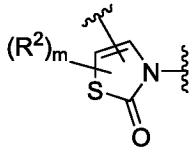


некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

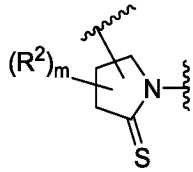


. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет



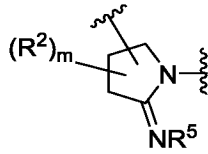
собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо С



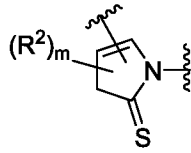
5 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо



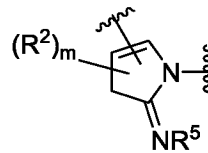
С представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления



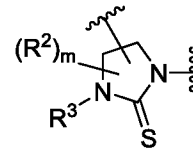
кольцо С представляет собой

. В некоторых вариантах



осуществления кольцо С представляет собой

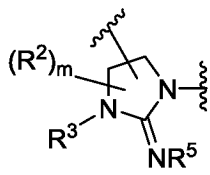
. В некоторых



вариантах осуществления кольцо С представляет собой

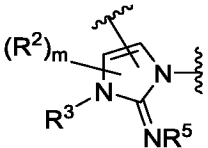
. В

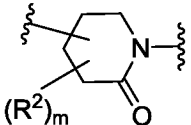
10 некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

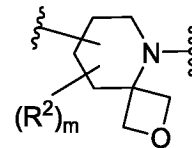


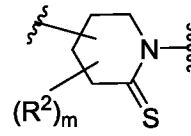
. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет

с собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

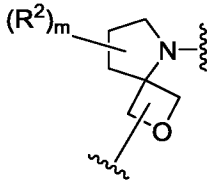
кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах

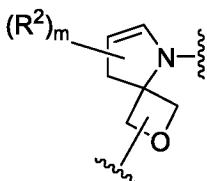
осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых

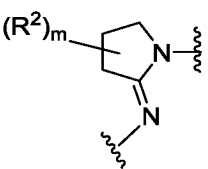
5 вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В

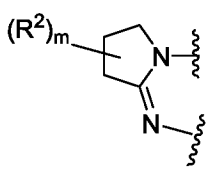
некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

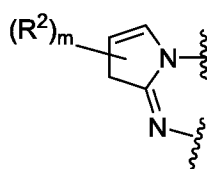
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет

с собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С

10 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

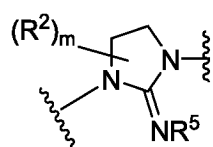
кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых

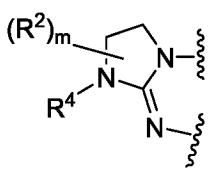
вариантах осуществления кольцо С представляет собой  . В

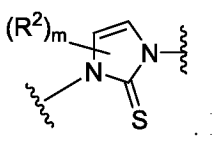
некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой  .

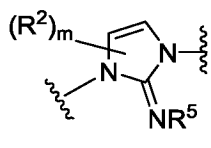
5 В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

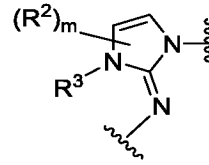
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо С

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

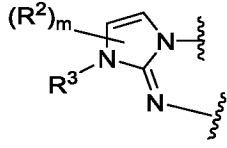
кольцо С представляет собой  . В некоторых вариантах

10 осуществления кольцо С представляет собой  . В некоторых

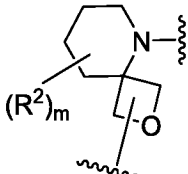


вариантах осуществления кольцо С представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

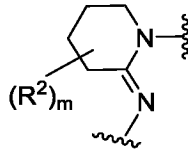


. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет



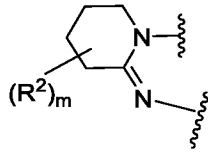
собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо С



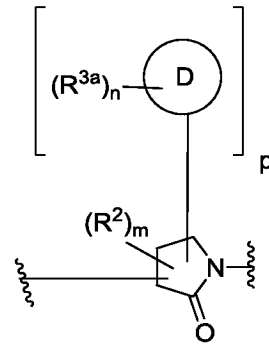
5 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо

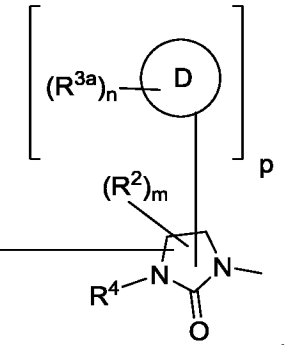
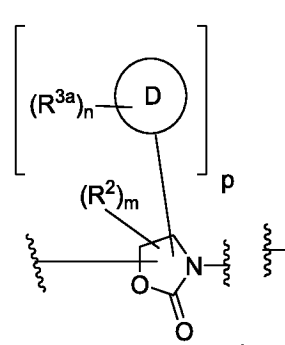
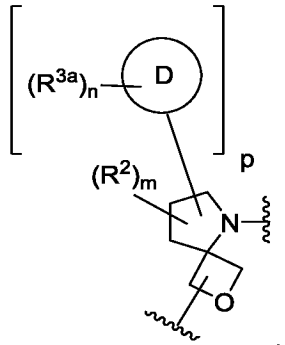
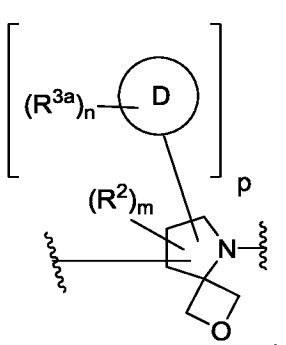


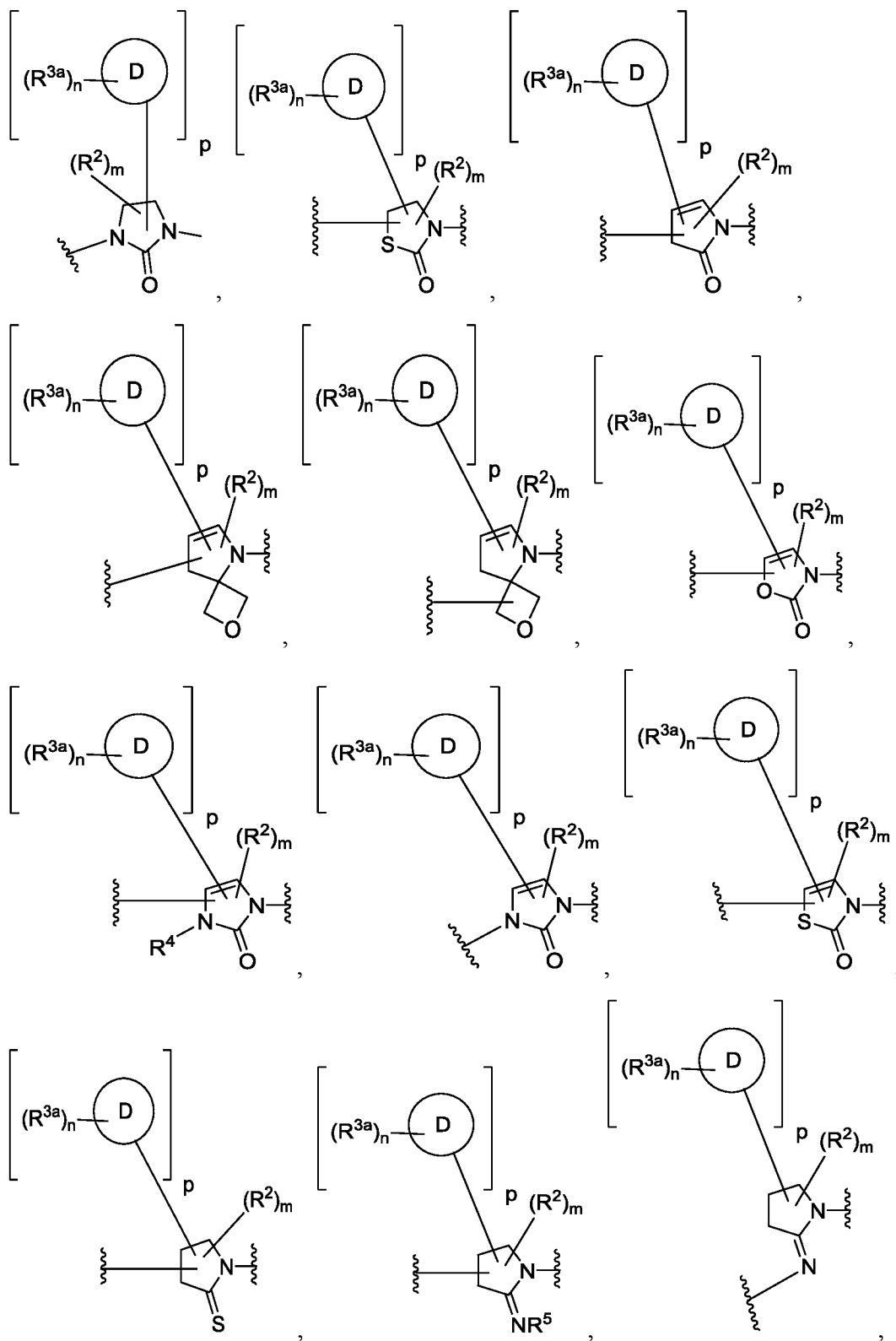
С представляет собой

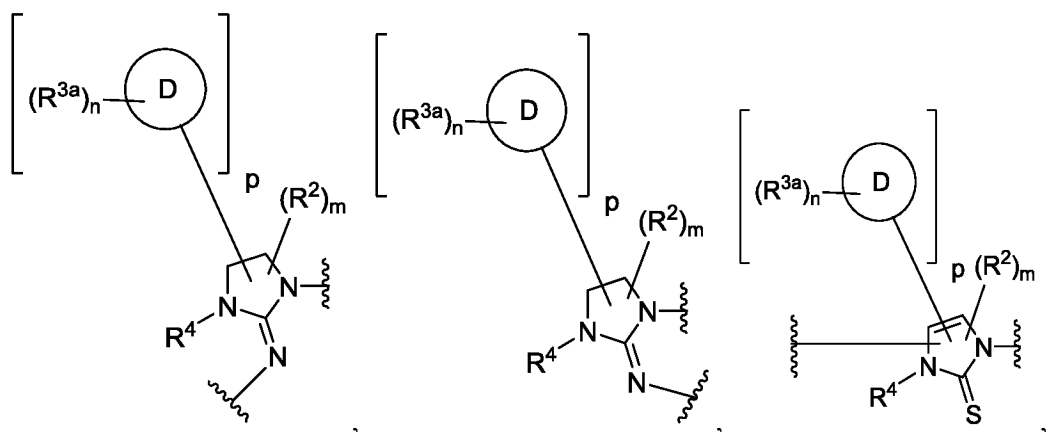
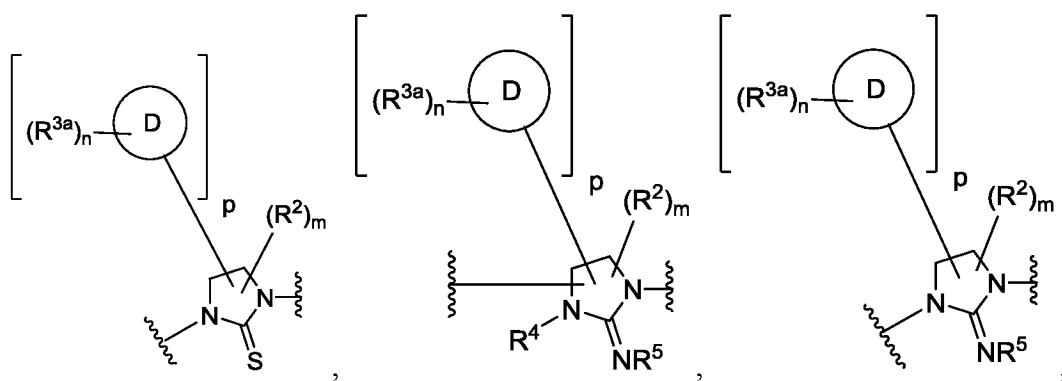
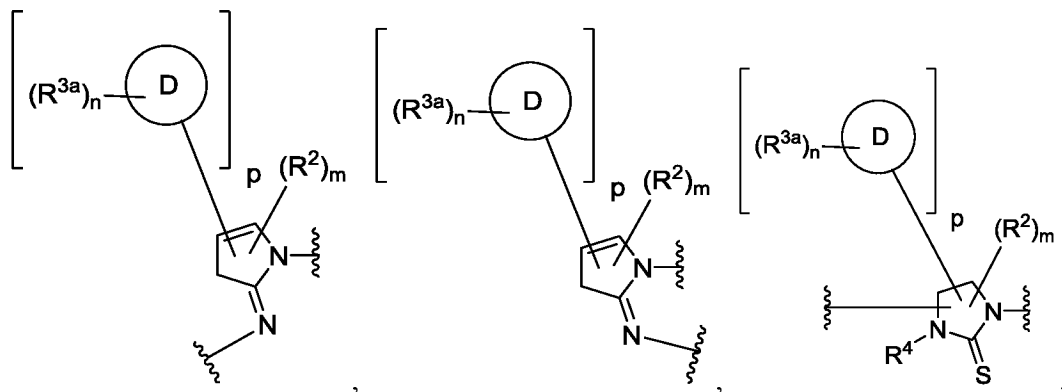
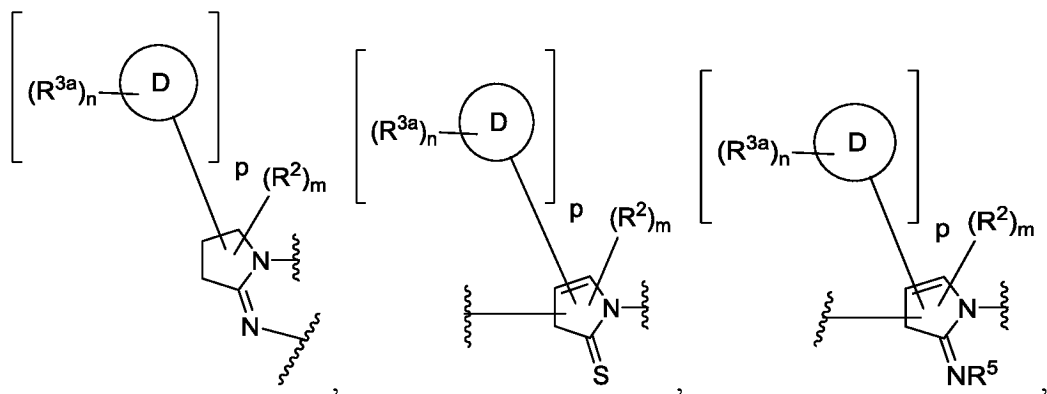
В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой моно-

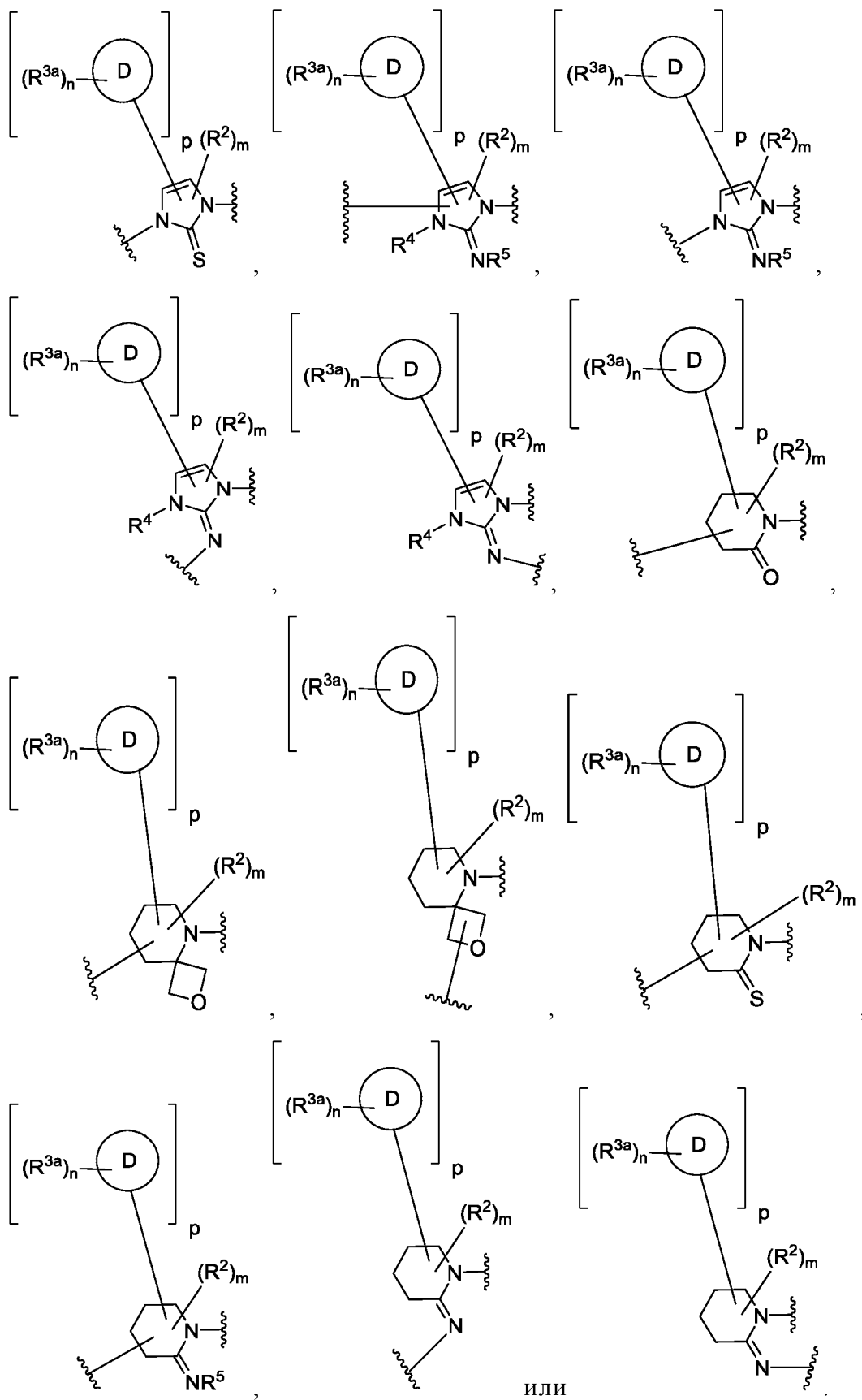


или бициклическое кольцо, выбранное из числа следующих:

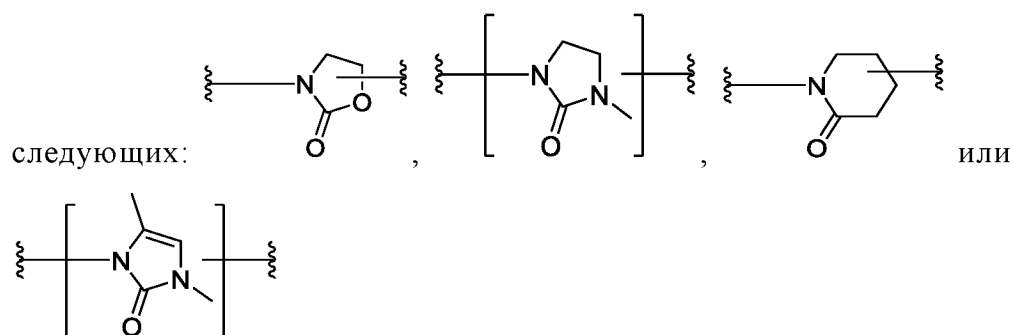




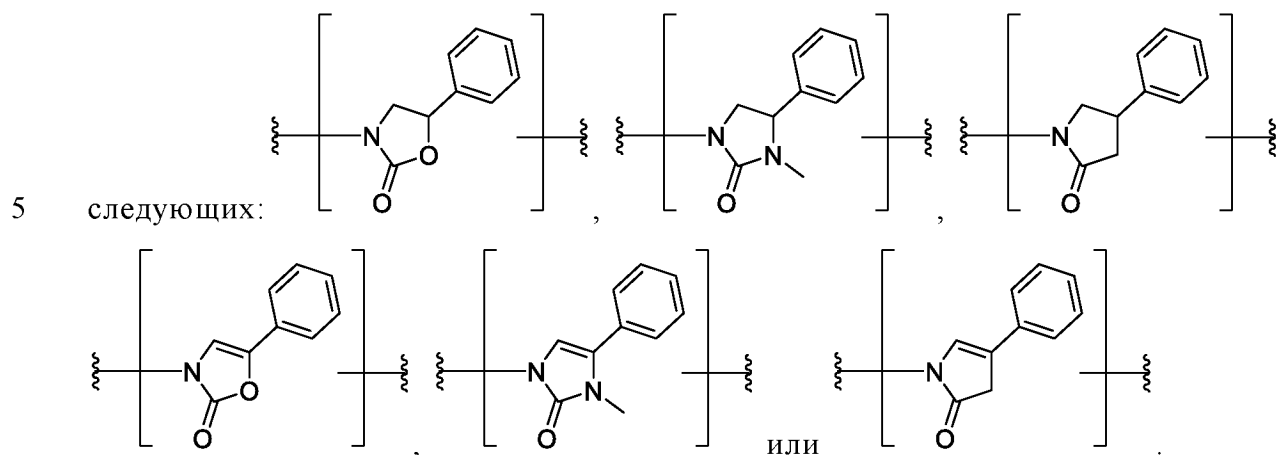




В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из числа



В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из числа



В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

10 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо D представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: 6-10-членный арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
15 следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома,
20 независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

[00168] В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо D
20 представляет собой 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-7-членный

насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой изохинолин. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой имидазо[1,2-а]пиридин.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, где каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G,

независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклический, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо E, кольцо F и кольцо G, независимо и необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

10 В некоторых вариантах осуществления кольцо E, кольцо F и кольцо G выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: 7-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: 7-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

25 В некоторых вариантах осуществления кольцо E и кольцо H выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклический, 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или

сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера

[00178] В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления каждое из следующих: кольцо I и кольцо J, независимо представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, где кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа 6-12-членных насыщенных или частично ненасыщенных карбоциклических. В некоторых вариантах осуществления кольцо K представляет собой 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо K необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

В некоторых вариантах осуществления кольца I, J и K выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо N

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо N

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо N

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

5 N представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо N выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

10 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно

15 [00186] В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает алифатическую C_1 - C_3 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-C(D)(H)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-C(D)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-NR-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-CH_2NR-$. В некоторых вариантах осуществления

L^2 обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-CH_2O-$.
В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает -S-. В некоторых
вариантах осуществления L^2 обозначает $-OC(O)-$. В некоторых вариантах
осуществления L^2 обозначает $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^2
5 обозначает $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-S(O)-$.
В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает $-S(O)_2-$. В некоторых
вариантах осуществления L^2 обозначает $-NRS(O)_2-$. В некоторых вариантах
осуществления L^2 обозначает $-S(O)_2NR-$. В некоторых вариантах осуществления
 L^2 обозначает $-NRC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает -
10 $C(O)NR-$.

В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из числа указанных в
приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, \equiv
обозначает ординарную или двойную связь.

15 В некоторых вариантах осуществления \equiv обозначает ординарную связь. В
некоторых вариантах осуществления \equiv обозначает двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления \equiv выбран из числа указанных в
приведенной ниже таблице 1.

20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, m равен 0, 1,
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

В некоторых вариантах осуществления m равен 0. В некоторых вариантах
осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В
некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах
осуществления m равен 4. В некоторых вариантах осуществления m равен 5. В
25 некоторых вариантах осуществления m равен 6. В некоторых вариантах
осуществления m равен 7. В некоторых вариантах осуществления m равен 8. В
некоторых вариантах осуществления m равен 9. В некоторых вариантах
осуществления m равен 10. В некоторых вариантах осуществления m равен 11. В
некоторых вариантах осуществления m равен 12. В некоторых вариантах
30 осуществления m равен 13. В некоторых вариантах осуществления m равен 14. В
некоторых вариантах осуществления m равен 15. В некоторых вариантах
осуществления m равен 16.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

5 В некоторых вариантах осуществления p равен 0. В некоторых вариантах осуществления p равен 1. В некоторых вариантах осуществления p равен 2. В некоторых вариантах осуществления p равен 3. В некоторых вариантах осуществления p равен 4.

10 В некоторых вариантах осуществления p выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, r равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления r равен 0. В некоторых вариантах осуществления r равен 1.

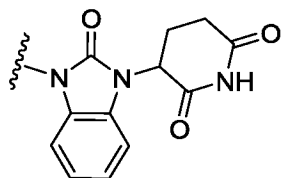
15 В некоторых вариантах осуществления r выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

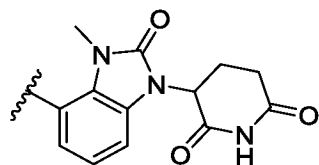
20 В некоторых вариантах осуществления q равен 0. В некоторых вариантах осуществления q равен 1. В некоторых вариантах осуществления q равен 2. В некоторых вариантах осуществления q равен 3. В некоторых вариантах осуществления q равен 4.

В некоторых вариантах осуществления q выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

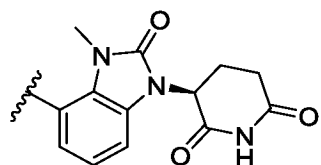
25 В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



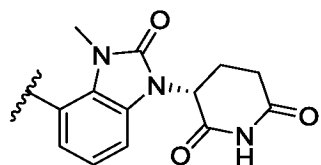
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



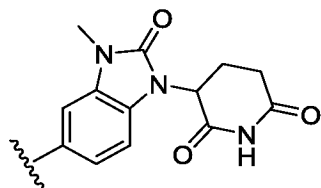
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



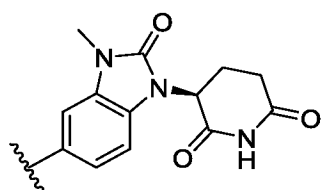
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



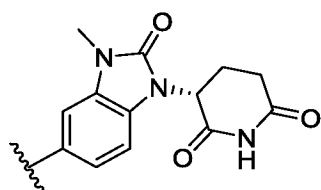
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



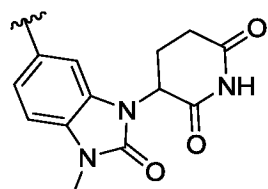
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



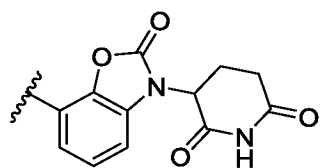
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



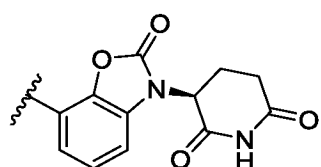
5 . В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



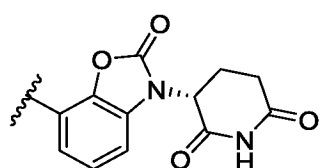
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



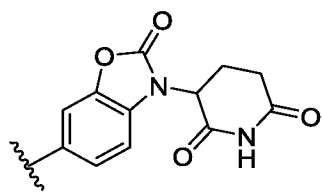
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



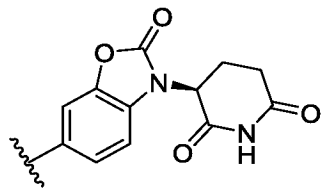
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



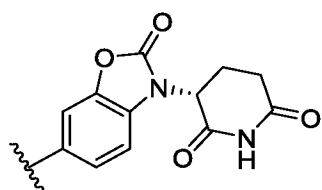
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



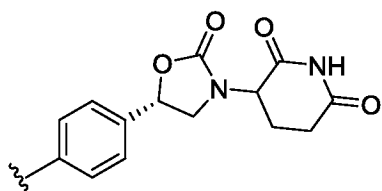
. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

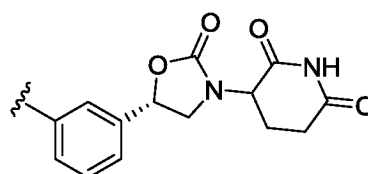
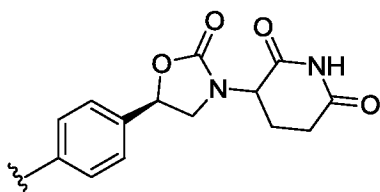


. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



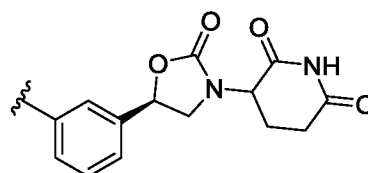
. В некоторых вариантах осуществления LBM

5 обозначает



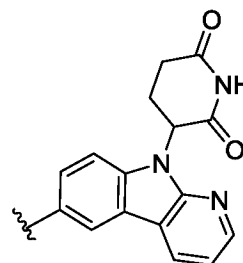
. В некоторых

вариантах осуществления LBM обозначает

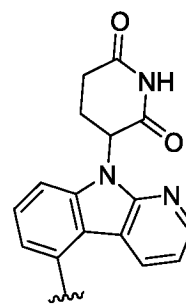


. В

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

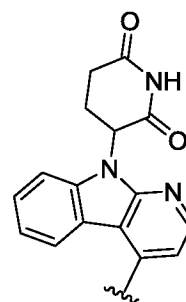


. В



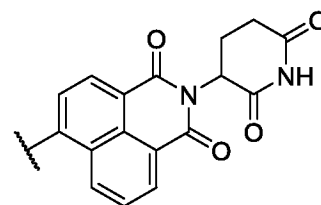
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B



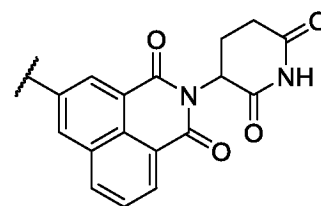
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B



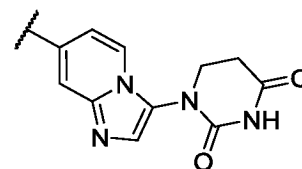
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B



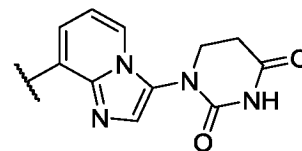
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B



5 некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

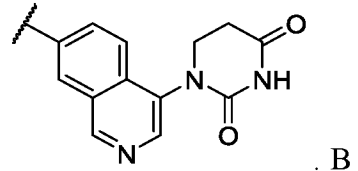
. B



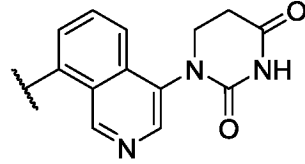
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B

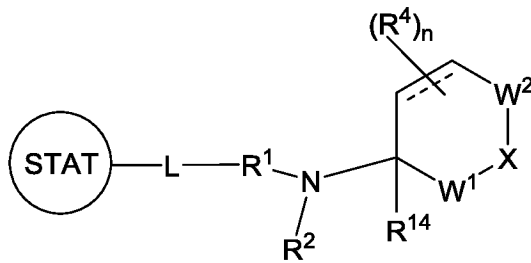
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



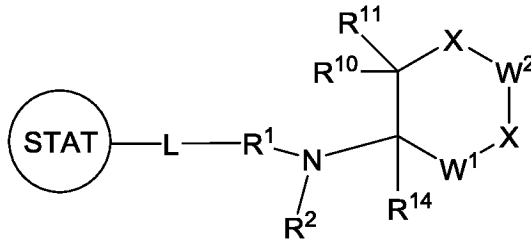
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



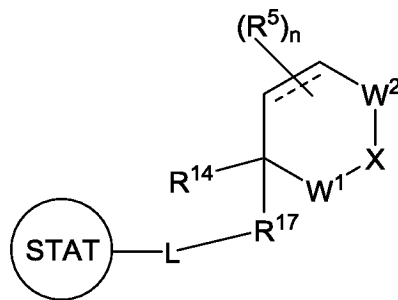
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-p-1, I-p-2 или I-p-3 соответственно:



I-p-1



I-p-2



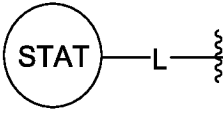
I-p-3

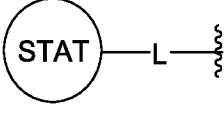
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются

такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой

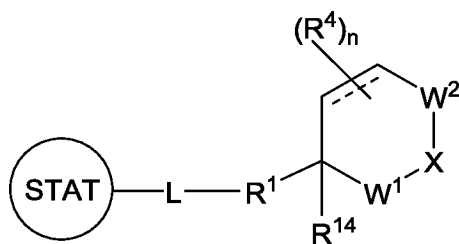
каждая из следующих переменных: R¹, R², R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁷, W¹, W², X, ==

и n, является такой, как определено в WO 2017/197051, который во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки, и в которой

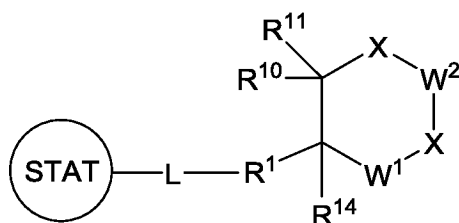
фрагмент  присоединен к R¹, кольцо образуется путем объединения R¹ и R² или R¹⁷ в положении присоединения R¹², как это

5 определено в WO 2017/197051, при этом фрагмент  заменяет заместитель R¹².

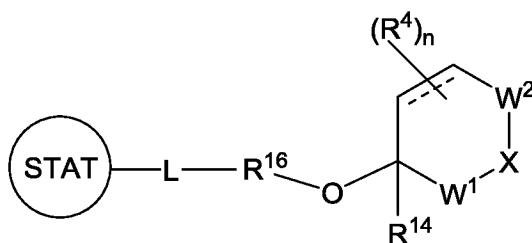
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение
10 формулы I-q-1, I-q-2, I-q-3 или I-q-4, соответственно:



I-q-1

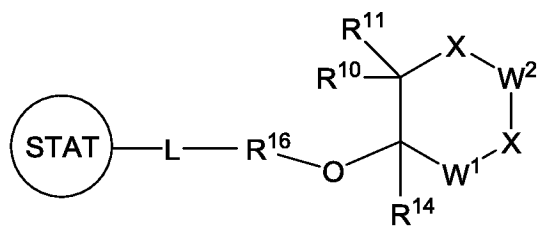


I-q-2



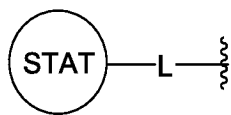
I-q-3

15

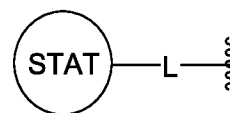


I-q-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой
5 каждая из следующих переменных: R¹, R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶, W¹, W², X, = и n, является такой, как определено в WO 2018/237026, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, и в которой фрагмент

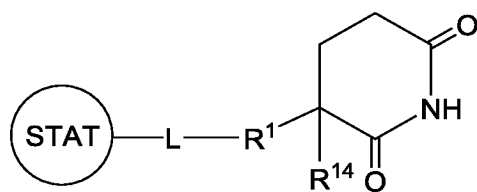


присоединен к R¹ или R¹⁶ в положении присоединения R¹², как

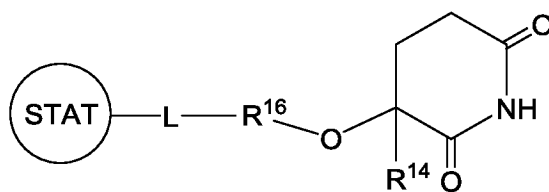


это определено в WO 2018/237026, при этом фрагмент
10 заместитель R¹².

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-r-1 или I-r-3, соответственно:



I-r-1



I-r-3

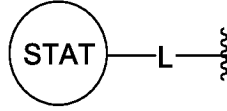
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
20 такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R¹, R¹⁴ и R¹⁶, является такой, как определено

в WO 2018/237026, полное содержание которого включено в настоящее

изобретение в качестве ссылки, и в которой фрагмент

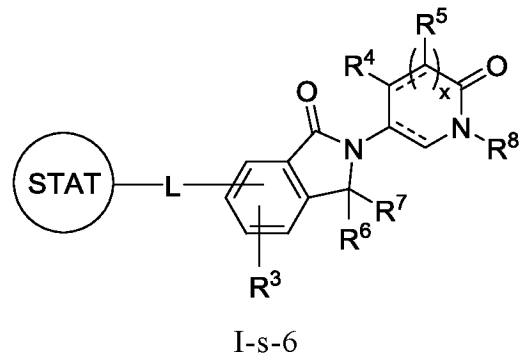
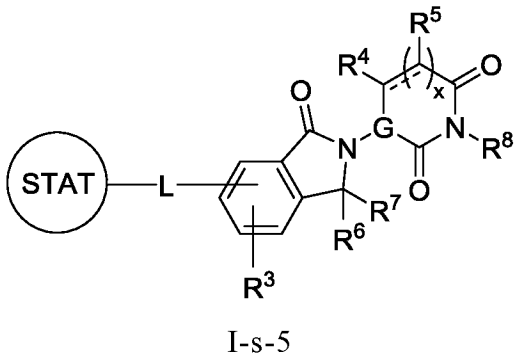
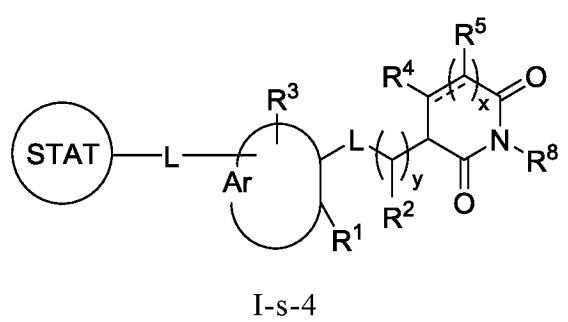
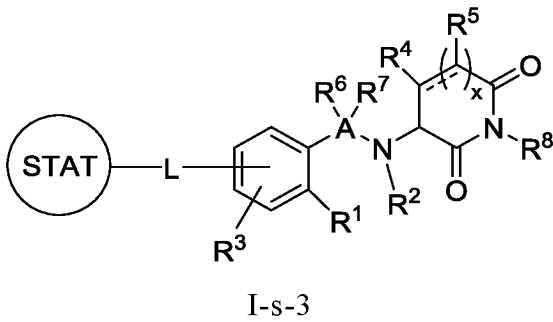
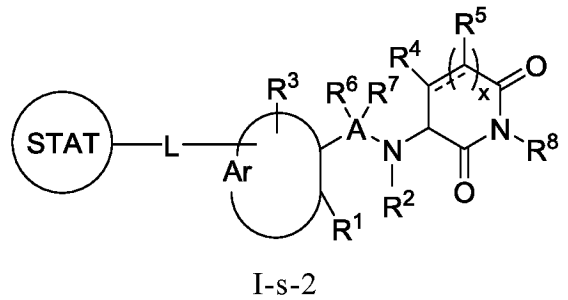
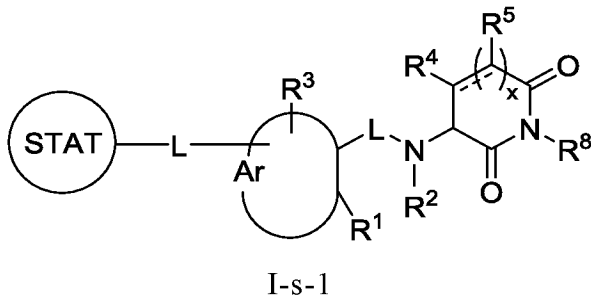
присоединен к R¹ или R¹⁶ в положении присоединения R¹², как это определено в

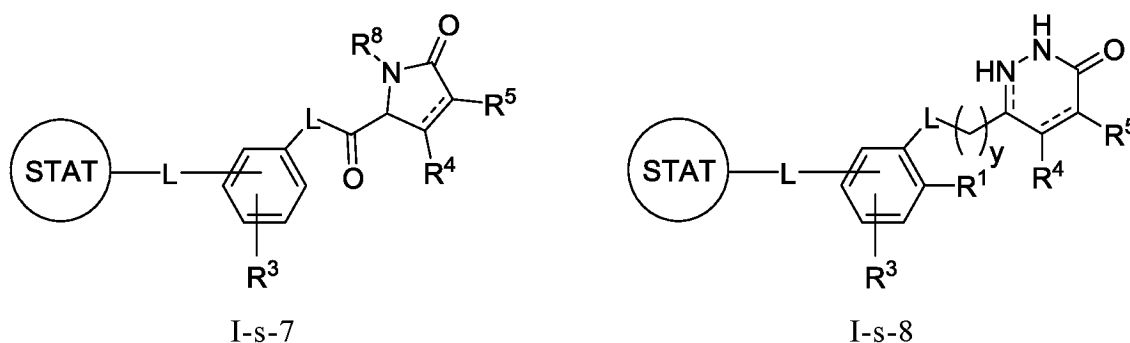
WO 2018/237026, при этом фрагмент



заменяет заместитель R¹².

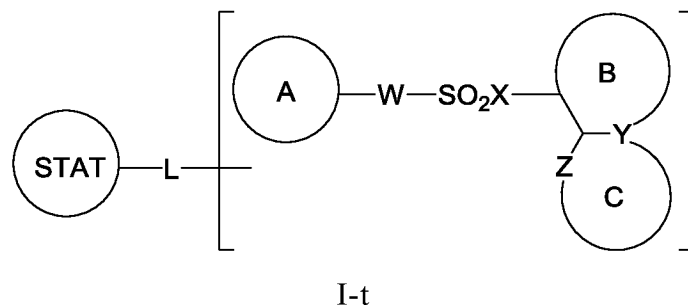
- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-s-1, I-s-2, I-s-3, I-s-4, I-s-5, I-s-6, I-s-7 или I-s-8:





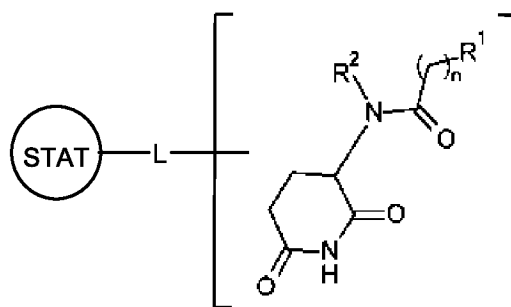
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, L, x, y и \equiv , является такой, как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий ЕЗ-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-t:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A, B, C, W, X, Y и Z, является такой, как описано и определено в US 5721246, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

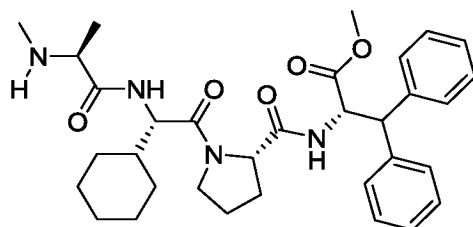
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий ЕЗ-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-t-1:



I-t-1

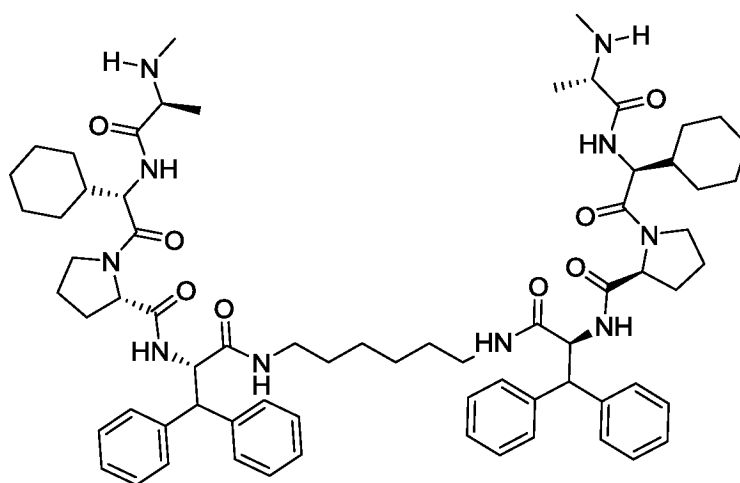
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R₁, R₂ и n, является такой, как описано и определено в WO 2019/043214, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает связывающий IAP-Е3-убиквитинлигазу фрагмент, как это описано в публикации Varfolomeev, E. *et al.*, *IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Anonmoz*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, такой как, например:



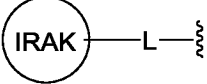
MV1

и

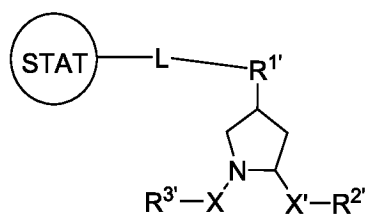


BV6

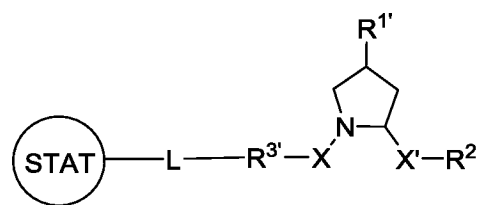
15

где  присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

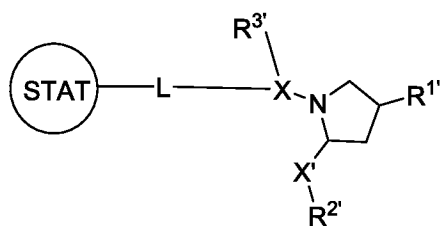
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-u-1, I-u-2, I-u-3, I-u-4 или I-u-5 соответственно:



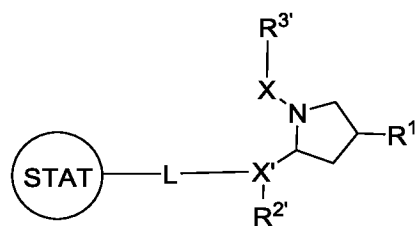
I-u-1



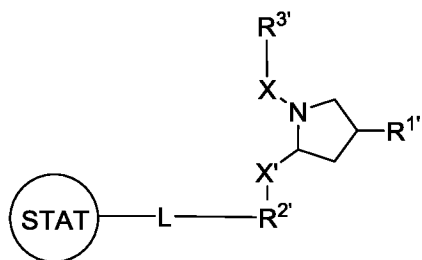
I-u-2



I-u-3



I-u-4

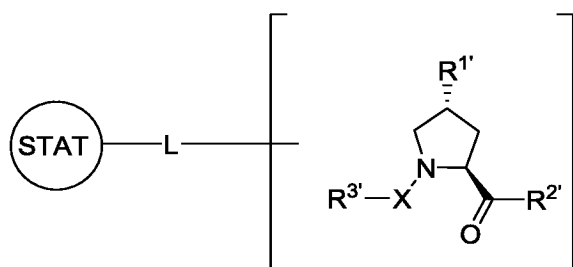


I-u-5

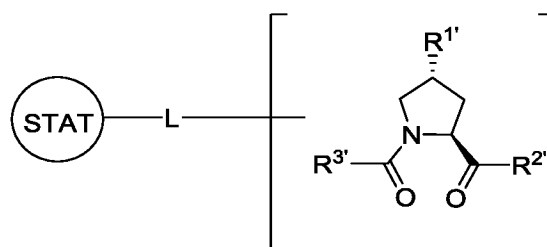
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, X и X' является такой, как определено и описано в WO 2013/106643 и US 2014/0356322, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-v-1, I-v-2, I-v-3, I-v-4, I-v-5 или I-v-6 соответственно:

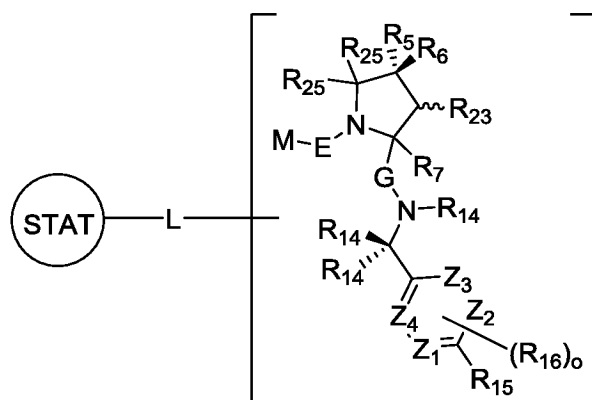
5



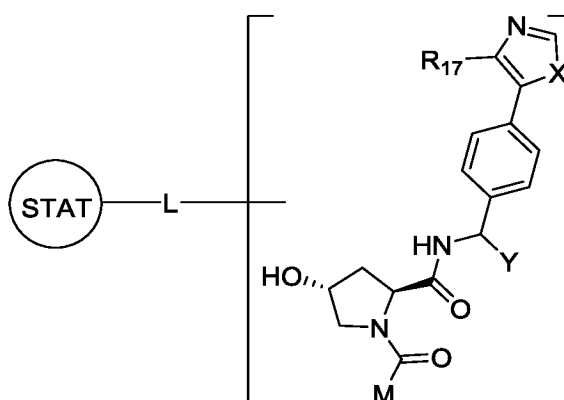
I-v-1



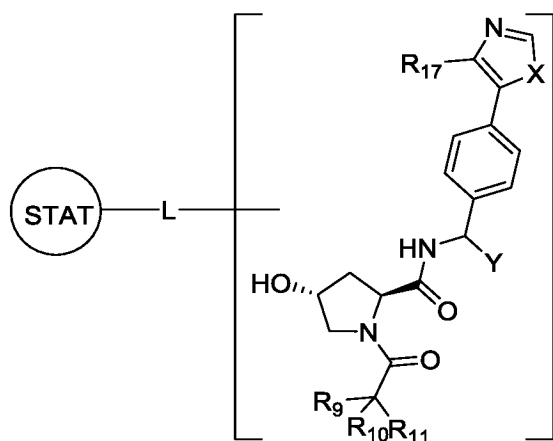
I-v-2



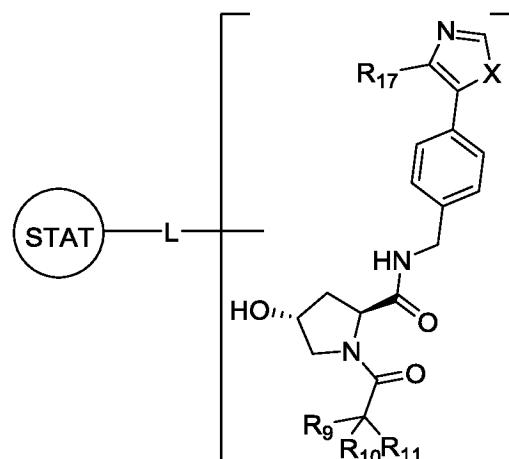
I-v-3



I-v-4



I-v-5

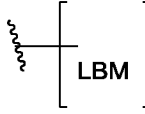
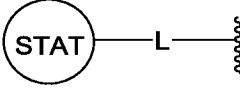


I-v-6

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих

переменных: R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₂₃, R₂₅, E, G, M, X, X', Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и о, является такой, как определено и описано в WO 2016/149668 и US 2016/0272639, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

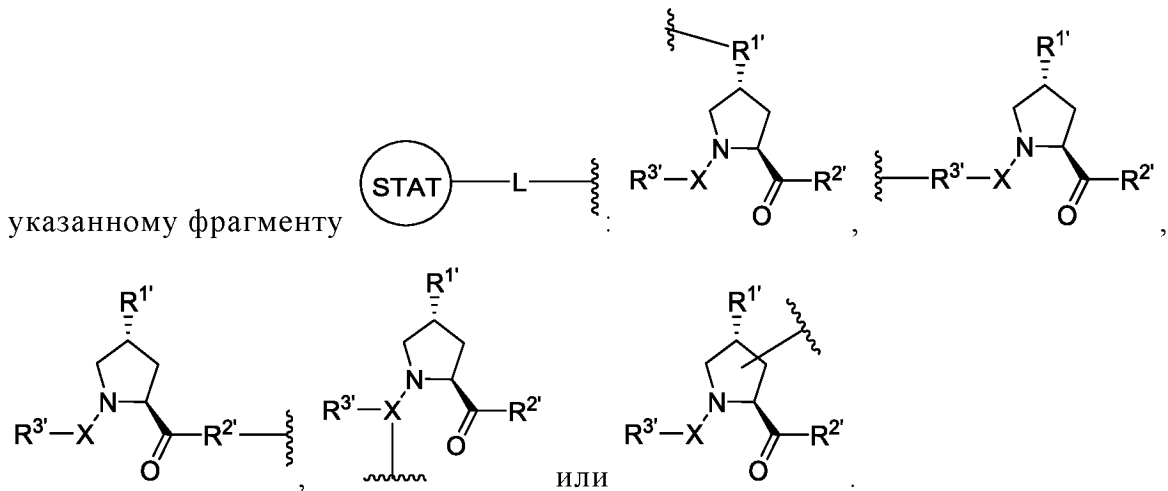
5 При использовании в настоящем изобретении включение любого фрагмента

LBM в скобки, , означает, что фрагмент  соединен

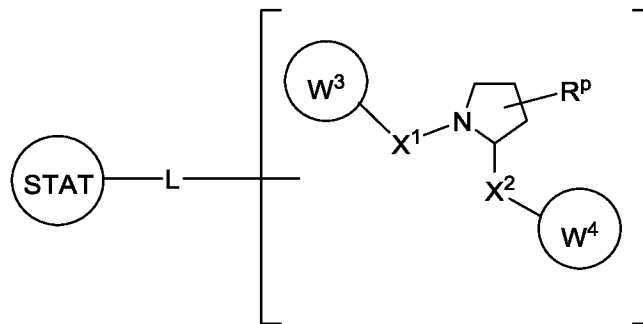
ковалентной связью с указанным фрагментом LBM в положении любого доступного модифицируемого атома углерода, азота, кислорода или серы. С

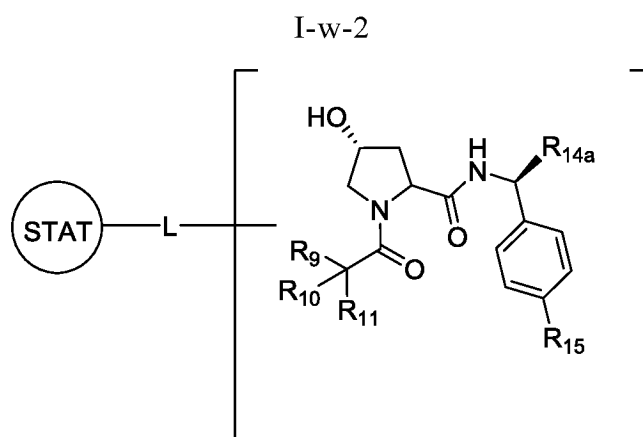
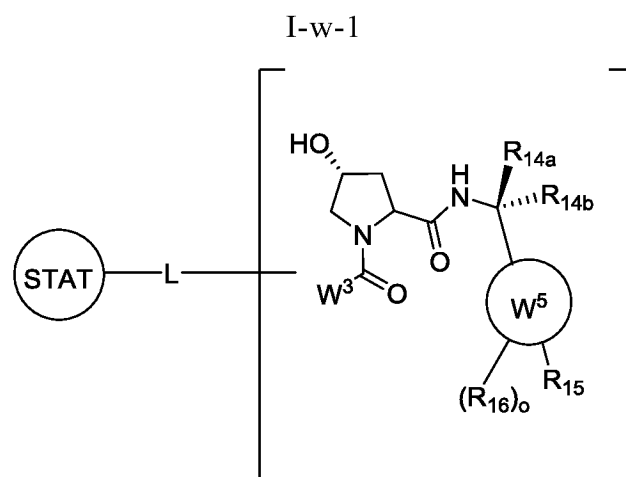
целью обеспечения ясности и в качестве примера, ниже указаны такие

10 доступные модифицируемые атомы углерода, азота, кислорода или серы, содержащиеся в приведенной ниже структуре соединения LBM, где каждая обозначенная волнистой линией связь определяет положение присоединения к



15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-w-1, I-w-2 или I-w-3 соответственно:





I-w-3

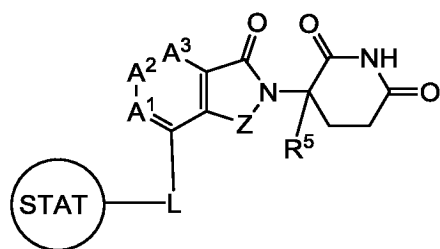
5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R^p, R₉, R₁₀, R₁₁, R_{14a}, R_{14b}, R₁₅, R₁₆, W³, W⁴, W⁵, X¹, X² и o, является такой, как определено и описано в WO 2016/118666 и US 2016/0214972, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

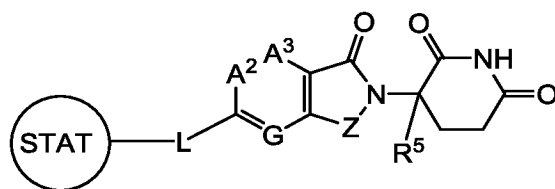
10

15

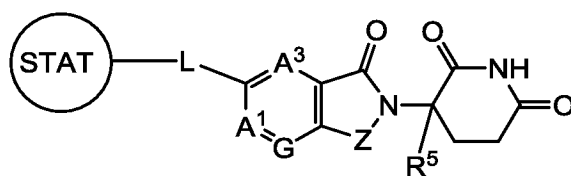
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон- или VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-x-1, I-x-2, I-x-3, I-x-4, I-x-5, I-x-6 или I-x-7 соответственно:



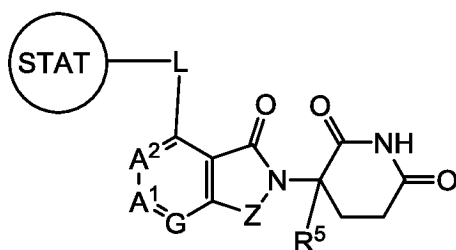
I-x-1



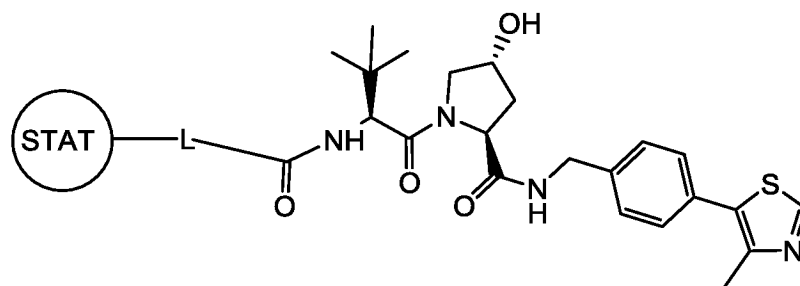
I-x-2



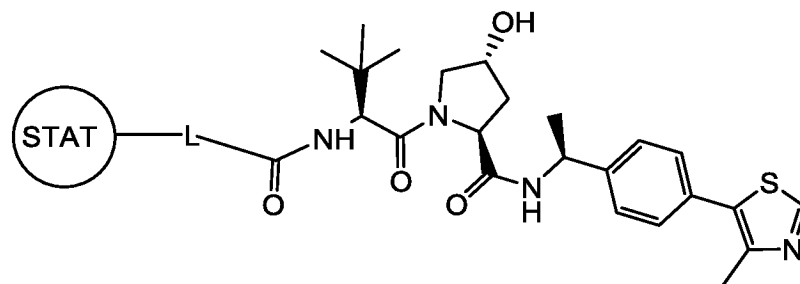
I-x-3



I-x-4

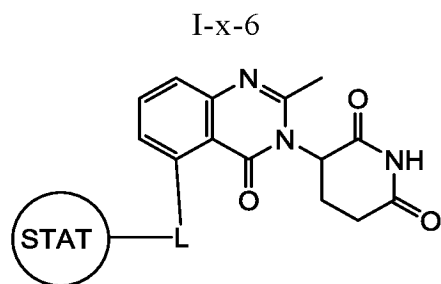


I-x-5



5

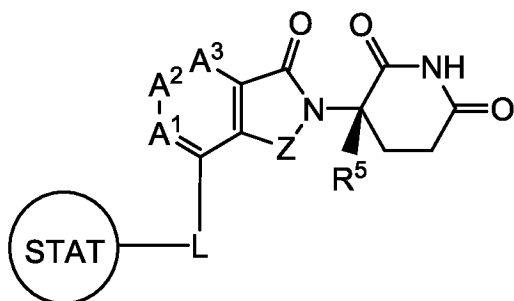
10



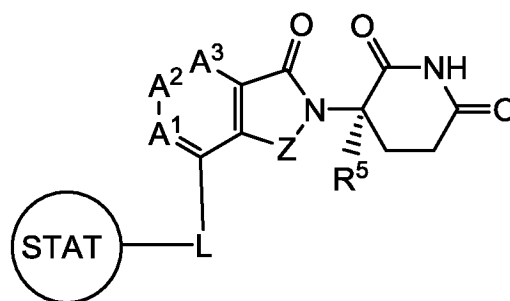
I-x-7

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
5 такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих
переменных: A¹, A², A³, R⁵, G и Z, является такой, как определено и описано в
WO 2017/176958

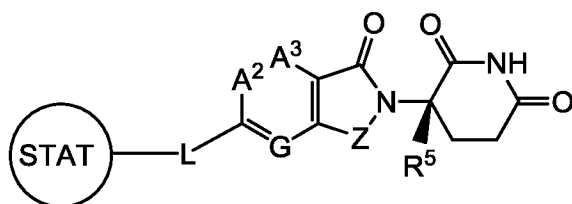
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
10 соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-
убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-x'-1, I-
x''-1, I-x'-2, I-x''-2, I-x'-3, I-x''-3, I-x'-4, I-x''-4, I-x'-7 или I-x''-7
соответственно:



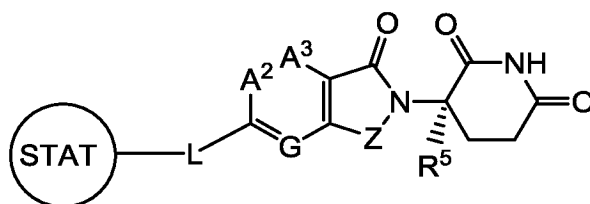
I-x'-1



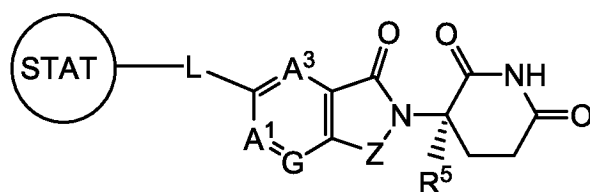
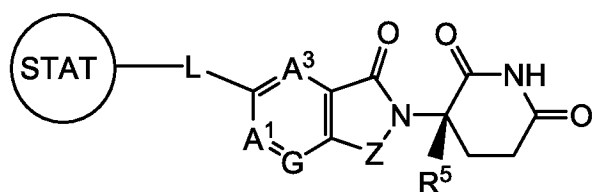
I-x''-1

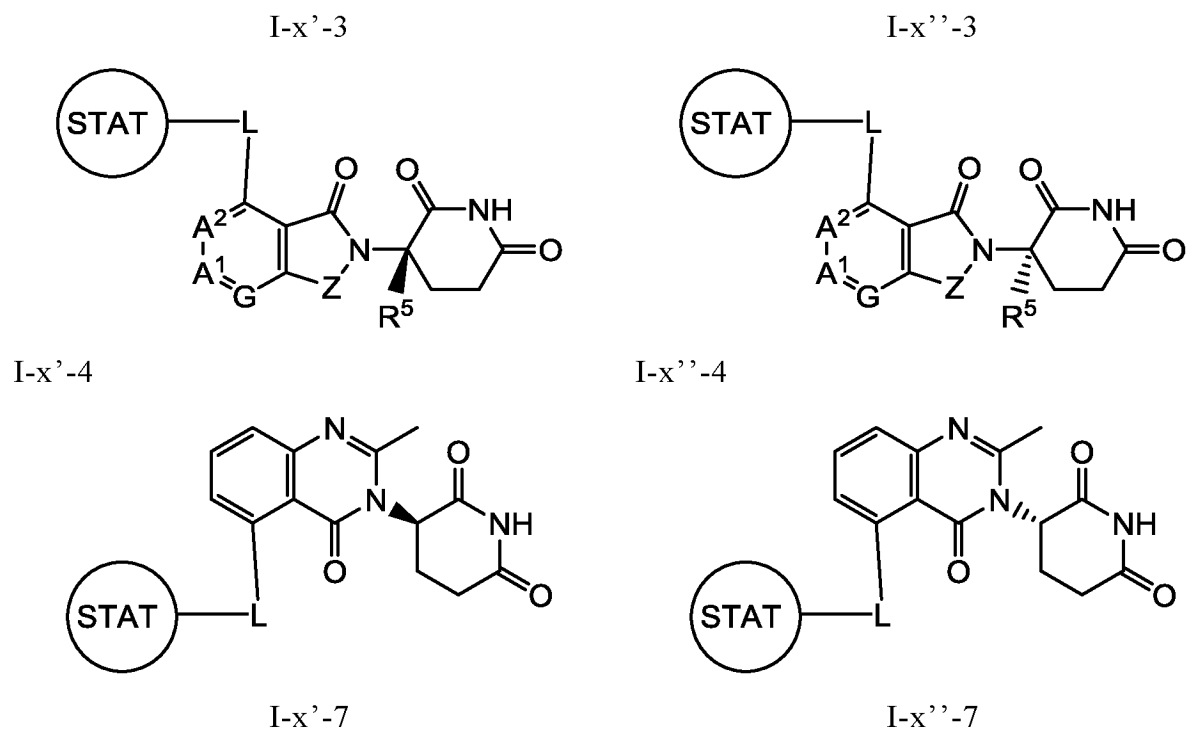


I-x'-2



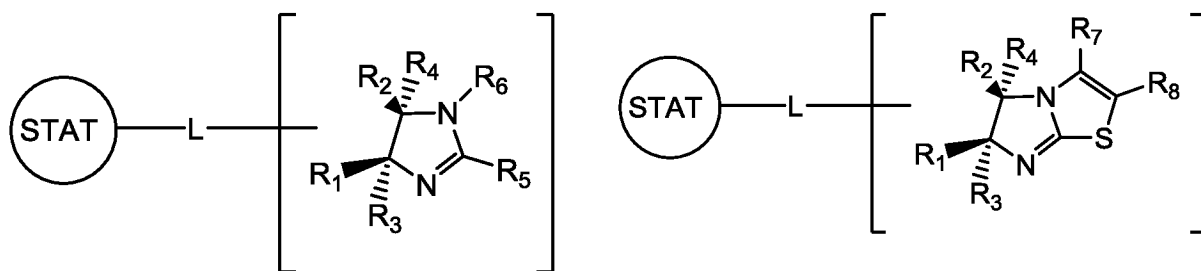
I-x''-2

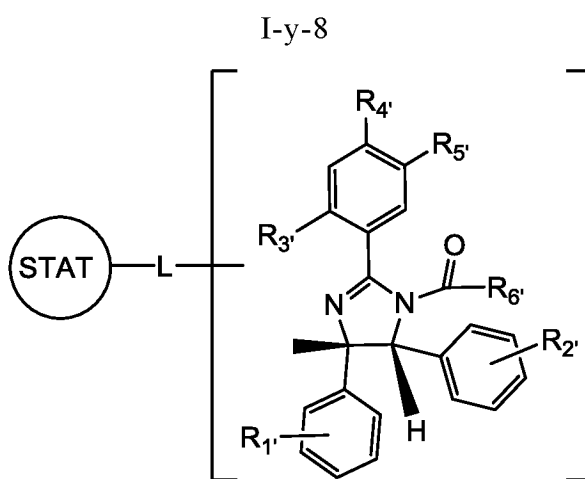
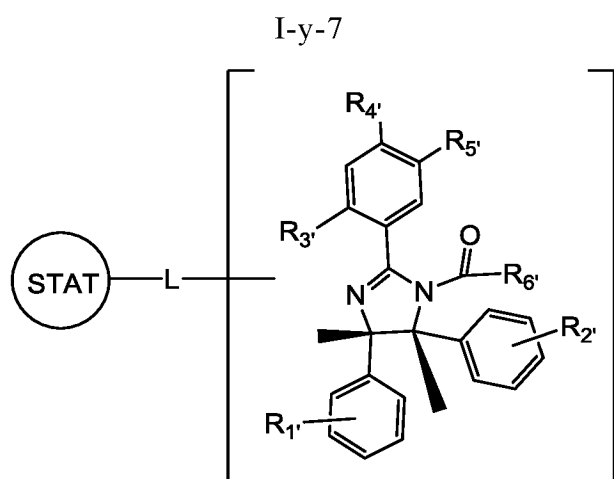
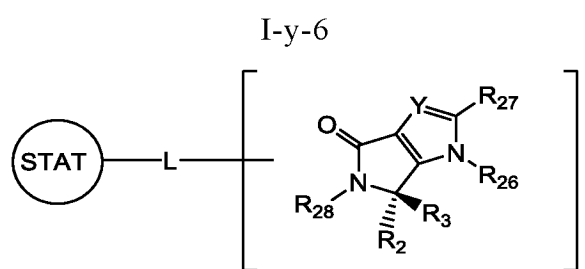
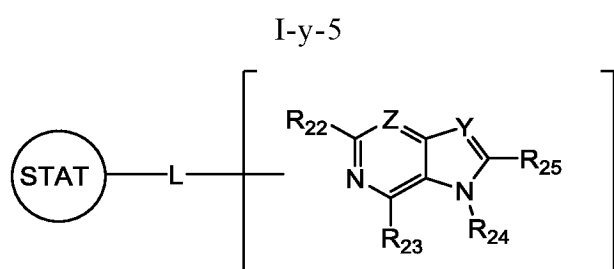
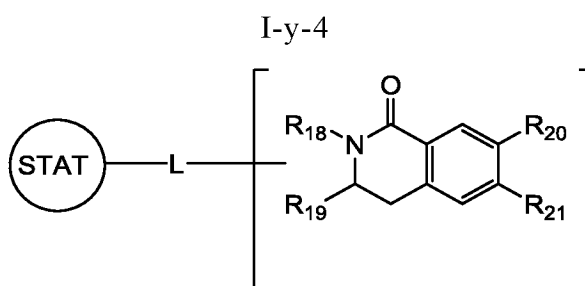
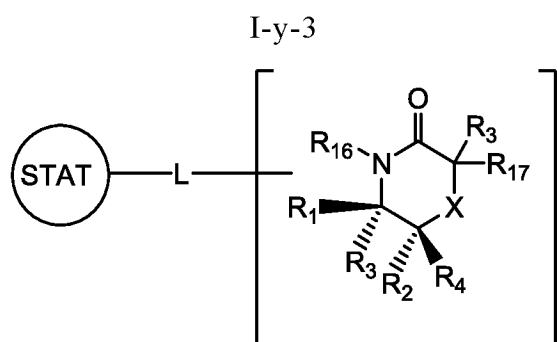
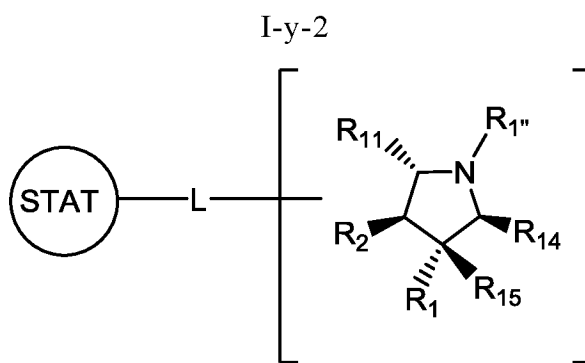
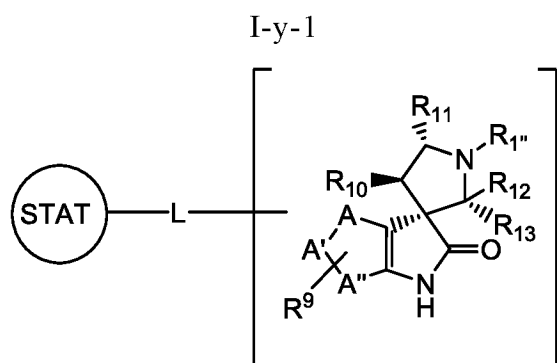




или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A¹, A², A³, R⁵, G и Z, является такой, как определено и описано в WO 2017/176958, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

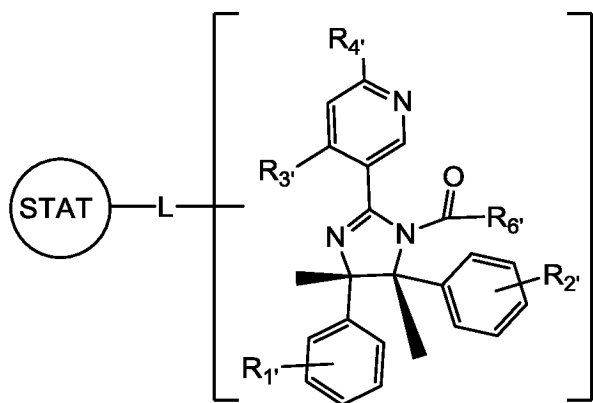
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий MDM2 (т. е. с двойной минутой 2 человека или HDM2)-E3-лигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-y-1, I-y-2, I-y-3, I-y-4, I-y-5, I-y-6, I-y-7, I-y-8, I-y-9, I-y-10, I-y-11, I-y-12, I-y-13, I-y-14, I-y-15, I-y-16, I-y-17 или I-y-18 соответственно:



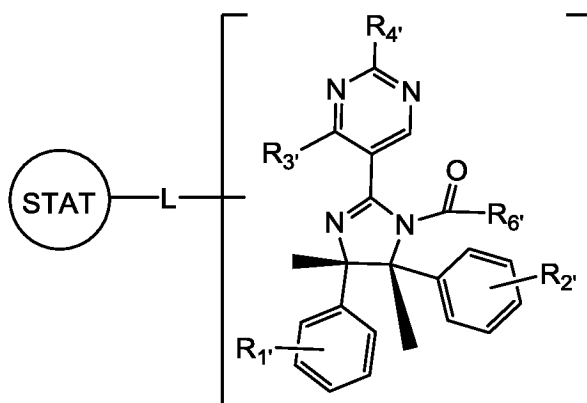


I-y-9

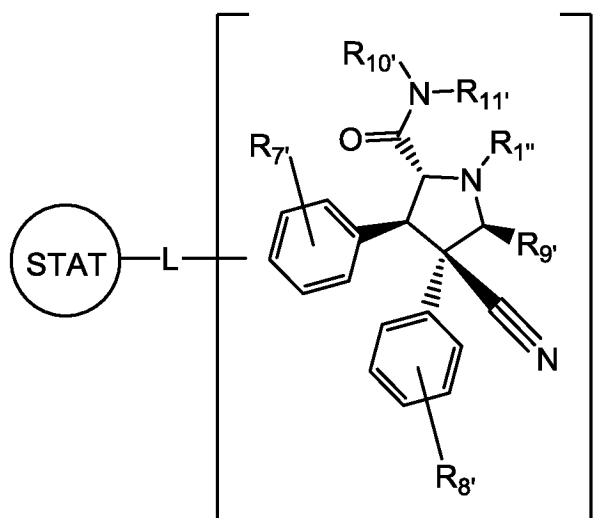
I-y-10



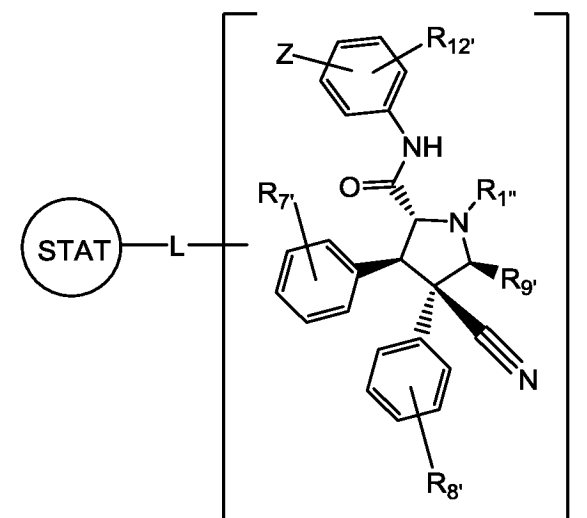
I-y-11



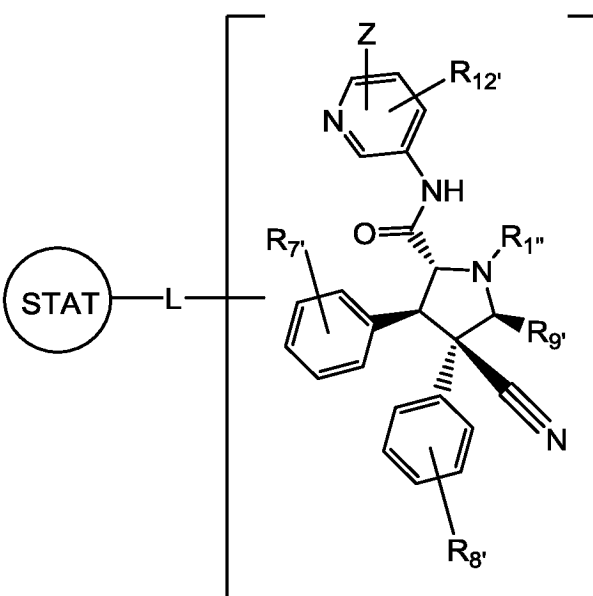
I-y-12



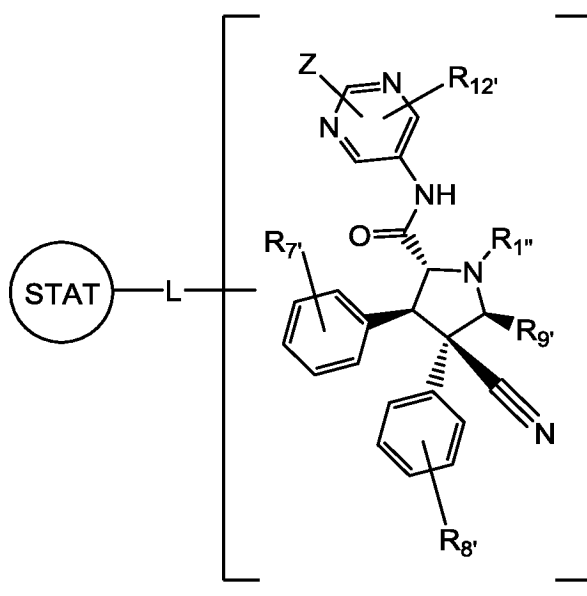
I-y-13



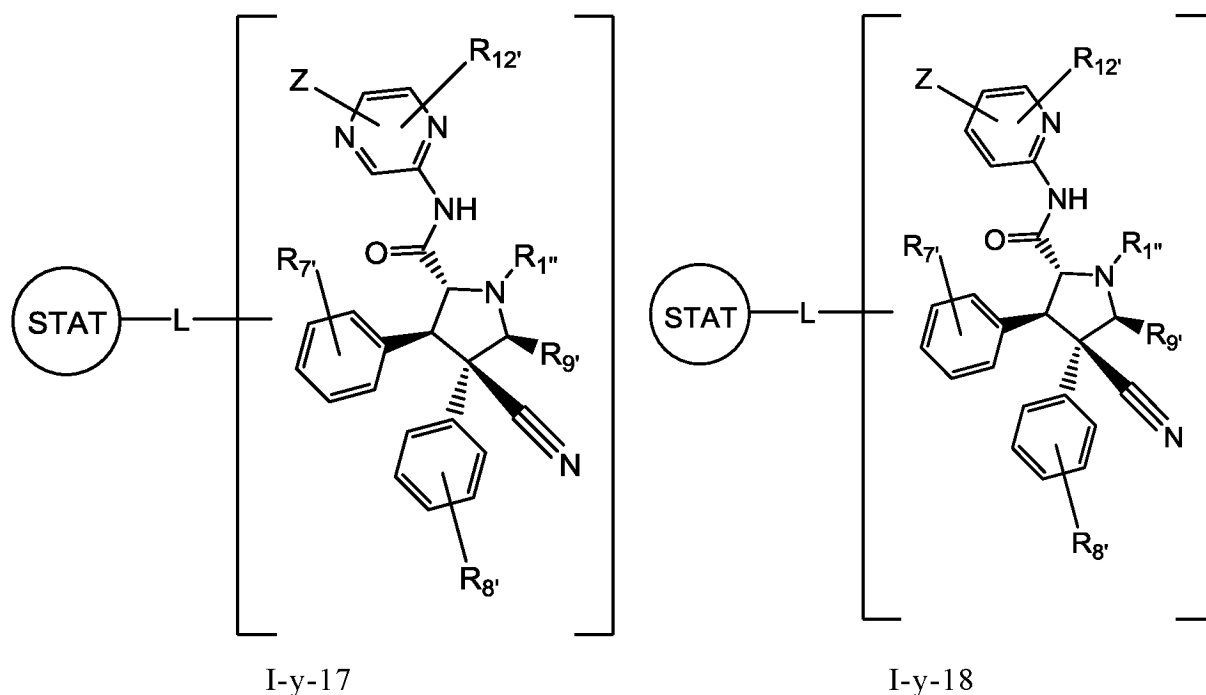
I-y-14



I-y-15



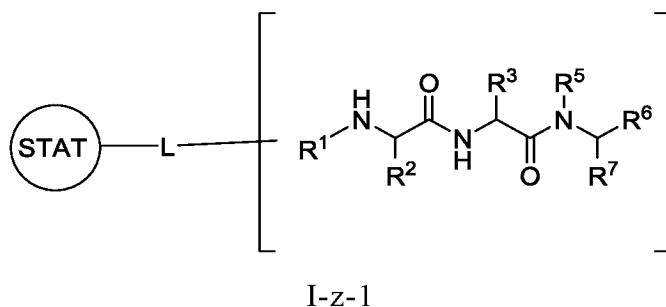
I-y-16

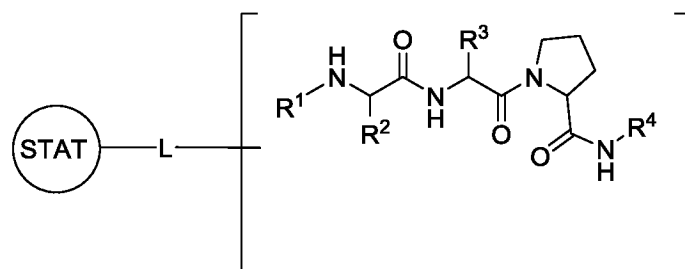


или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих

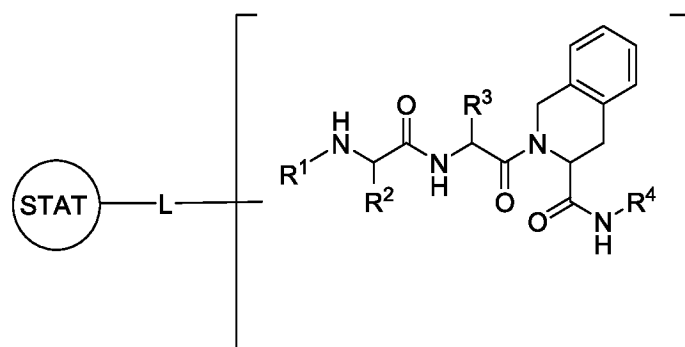
5 переменных: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R_{4'}, R_{5'}, R_{6'}, R_{7'}, R_{8'}, R_{9'}, R_{10'}, R_{11'}, R_{12'}, R_{1''}, A, A', A'', X, Y и Z, является такой, как определено и описано в WO 2017/011371 и US 2017/0008904, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий IAP-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-z-1, I-z-2, I-z-3 или I-z-4 соответственно:

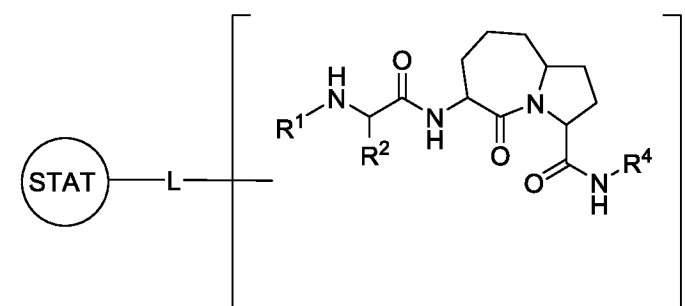




I-z-2



I-z-3



I-z-4

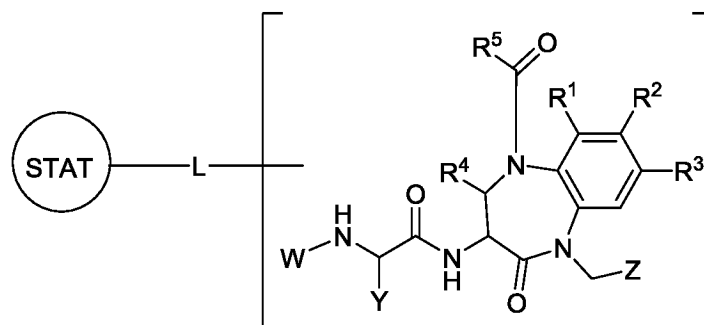
5

10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷, является такой, как определено и описано в WO 2017/011590 и US 2017/0037004, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

15

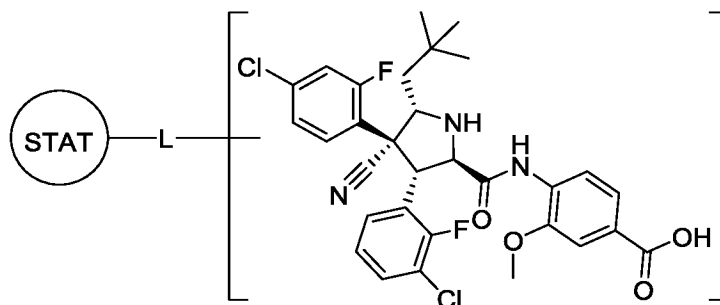
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий IAP фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-aa:



I-aa

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: W, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ является такой, как определено и описано в WO 2014/044622, US 2015/0225449, WO 2015/071393 и US 2016/0272596, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

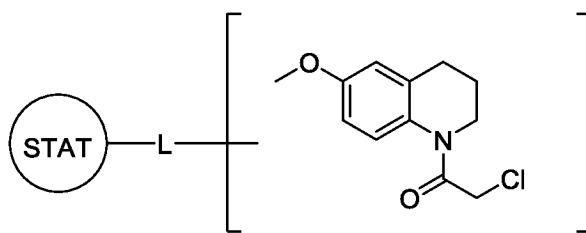
10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий MDM2 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-bb:



I-bb

15 или его фармацевтически приемлемая соль, как это определено и описано в публикации Hines, J. et al., Cancer Res. (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

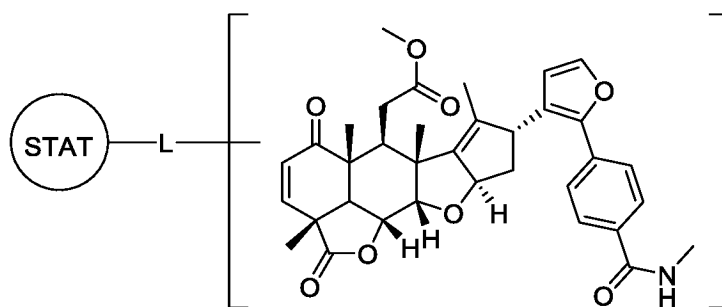
20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий DCAF16 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-cc:



I-cc

или его фармацевтически приемлемая соль, как это определено и описано в публикации Zhang, X. et al., bioRxiv (doi: <https://doi.org/10.1101/443804>), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

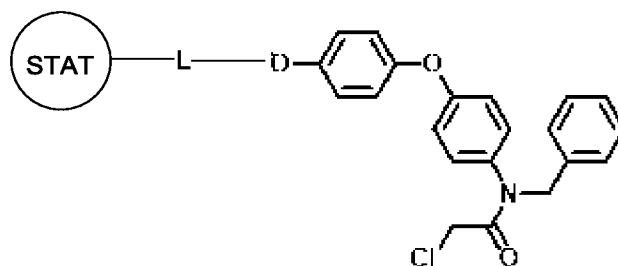
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RNF114 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-dd:



I-dd

или его фармацевтически приемлемая соль, как это определено и описано в публикации Spradin, J.N. et al., bioRxiv (doi: <https://doi.org/10.1101/436998>), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

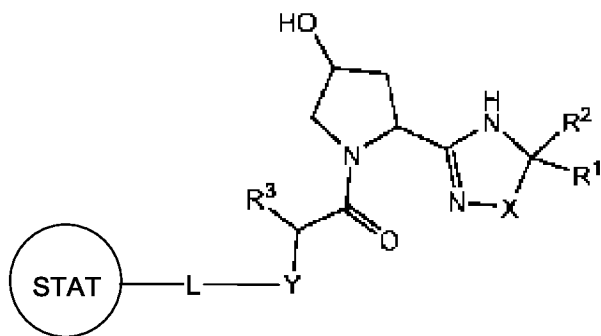
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RNF4 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-ee:



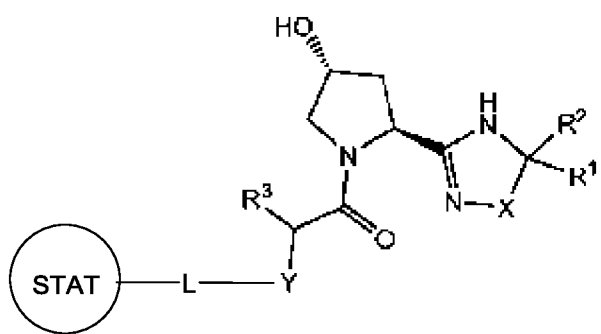
I-ee

или его фармацевтически приемлемая соль, как это определено и описано в публикации Ward, C.C., et al., bioRxiv (doi: <https://doi.org/10.1101/439125>), полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-ff-1 или I-ff-2:



I-ff-1



I-ff-2

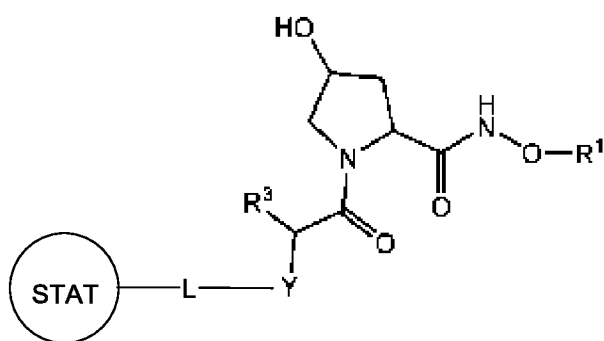
10

15

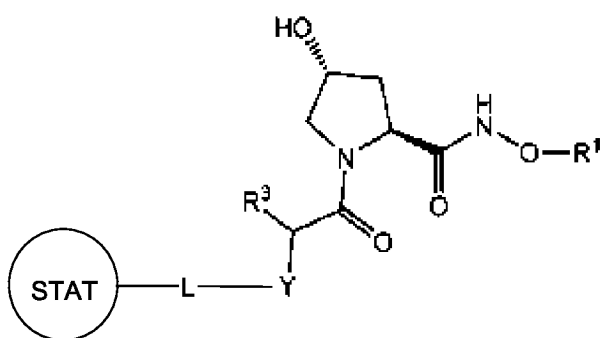
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R¹, R², R³, X и Y, является такой, как определено и описано в WO 2019/084026, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

20

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-gg-1 или I-gg-2:



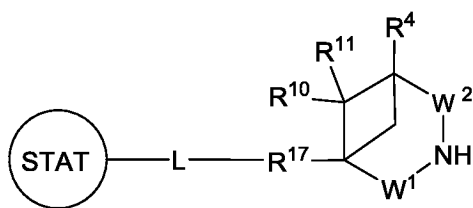
I-gg-1



I-gg-2

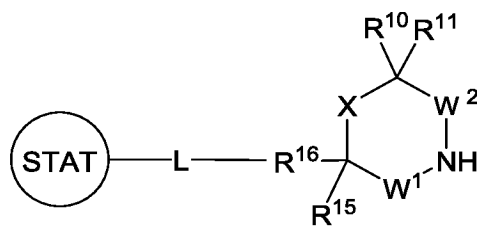
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R¹, R³ и Y, является такой, как определено и описано в WO
2019/084030, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в
10 качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-hh-1, I-hh-2, I-hh-3 или I-hh-4:

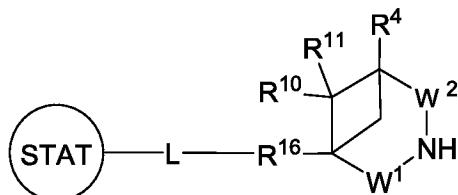


I-hh-1

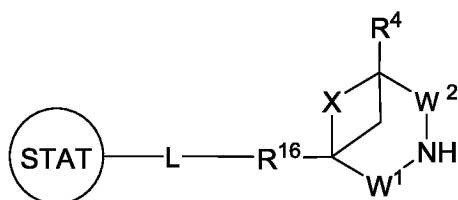
15



I-hh-2



I-hh-3

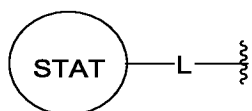


I-hh-4

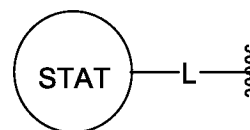
5

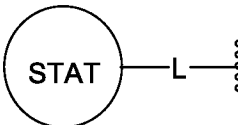
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше и описано в настоящем изобретении, и в которой каждая из следующих переменных: R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, W¹, W² и X, является такой, как определено в WO 2019/099868, который во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки, и в которой фрагмент

10



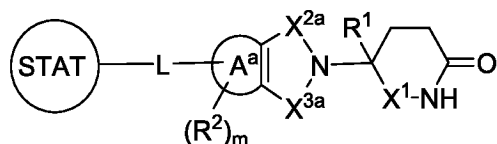
присоединен к R¹⁷ или R¹⁶ в положении присоединения R¹², как



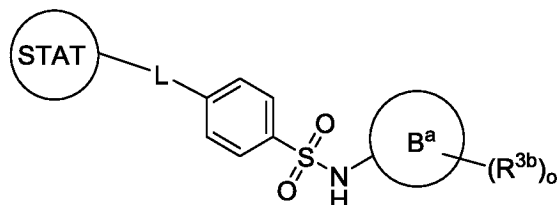
это определено в WO 2018/237026, при этом фрагмент  заменяет заместитель R¹².

15

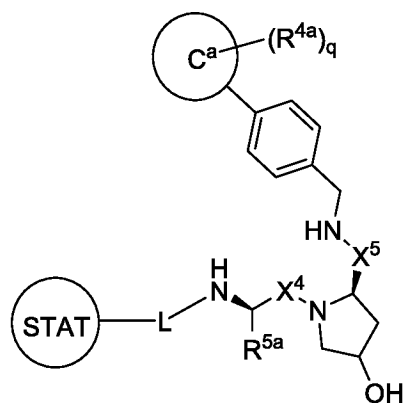
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, связывающий DCAF15-E3-убиквитинлигазу фрагмент или связывающий VHL-E3-убиквитинлигазу фрагмент; при этом образуется соединение формулы I-ii-1, I-ii-2 или I-ii-3:



I-ii-1



I-ii-2

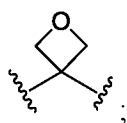


I-ii-3

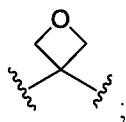
5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT является таким, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

- 10 каждый X¹, X^{2a} и X^{3a} независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или



каждый X⁴ и X⁵ независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из



числа следующих: -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- и

- 15 R¹ обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу; каждый R², R^{3b} и R^{4a} независимо обозначает водород, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -

$C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$
или $-N(R)S(O)_2R$;

R^{5a} обозначает водород или алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,

5 выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо,
содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
10 кислород и сера;

кольцо A^a представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа
следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота, 5-7-членный частично
насыщенный карбоцикл, 5-7-членный частично насыщенный гетероцикл,
содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
15 кислород или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома,
независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо B^a выбрано из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома
азота, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-5
гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или
20 сера;

кольцо C^a выбрано из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома
азота, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо
выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

25 o равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

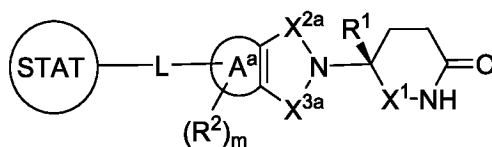
каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная
группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

30 гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород и сера, или:

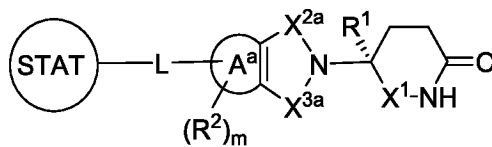
5 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-ii'-1 или I-ii''-1:

10



I-ii'-1



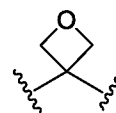
I-ii''-1

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой STAT, L, кольцо A^a, X¹, X^{2a}, X^{3a}, R¹, R² и m являются такими, как описано выше.

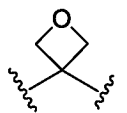
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый X¹, X^{2a} и X^{3a} независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа

следующих: ковалентная связь, -CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или



20

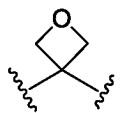
CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или



В некоторых вариантах осуществления X¹ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

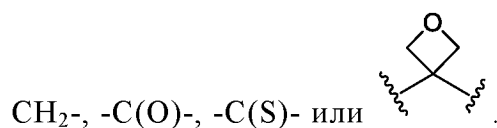
В некоторых вариантах осуществления X^{2a} обозначает ковалентную связь, -

CH₂-, -C(O)-, -C(S)- или



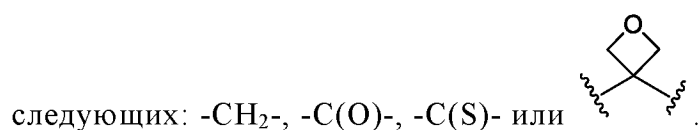
В некоторых вариантах осуществления X^{2a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления X^{3a} обозначает ковалентную связь, -

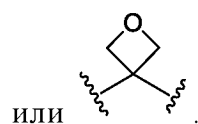


5 В некоторых вариантах осуществления X^{3a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый X^4 и X^5 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа

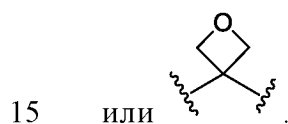


10 В некоторых вариантах осуществления X^{4a} обозначает -CH₂-, -C(O)-, -C(S)-



В некоторых вариантах осуществления X^{4a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления X^{5a} обозначает -CH₂-, -C(O)-, -C(S)-



В некоторых вариантах осуществления X^{5a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или 20 необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂ или необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу.

25 В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^2 , R^{3b} и R^{4a} независимо обозначает водород, -R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -

NR_2 , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ или $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$.

5 В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает водород, $-\text{R}^6$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ или $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

10 В некоторых вариантах осуществления R^{3b} обозначает водород, $-\text{R}^6$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ или $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{3b} обозначает метил.

15 В некоторых вариантах осуществления R^{3b} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

20 В некоторых вариантах осуществления R^{4a} обозначает водород, $-\text{R}^6$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ или $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{4a} обозначает метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{4a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

25 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{5a} обозначает водород или алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^{5a} обозначает трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления R^{5a} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

30 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1-C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо A^a представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота, 5-7-членный частично насыщенный карбоциклил, 5-7-членный частично насыщенный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a представляет собой конденсированный 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a представляет собой конденсированный 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

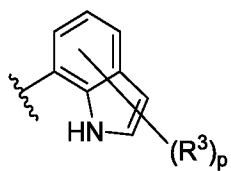
В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a представляет собой конденсированный фенил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A^a выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо B^a выбрано из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо B^a представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^a представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо B^a представляет собой

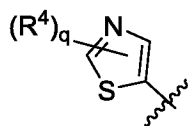


В некоторых вариантах осуществления кольцо B^a выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо C^a выбрано из числа следующих: 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо C^a представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо C^a представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо C^a представляет собой



В некоторых вариантах осуществления кольцо C^a выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления m равен 0. В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 4.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления o выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, o равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления o равен 0. В некоторых вариантах осуществления o равен 1. В некоторых вариантах осуществления o равен 2. В некоторых вариантах осуществления o равен 3. В некоторых вариантах осуществления o равен 4.

В некоторых вариантах осуществления o выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления q равен 0. В некоторых вариантах осуществления q равен 1. В некоторых вариантах осуществления q равен 2. В некоторых вариантах осуществления q равен 3. В некоторых вариантах осуществления q равен 4.

В некоторых вариантах осуществления q выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

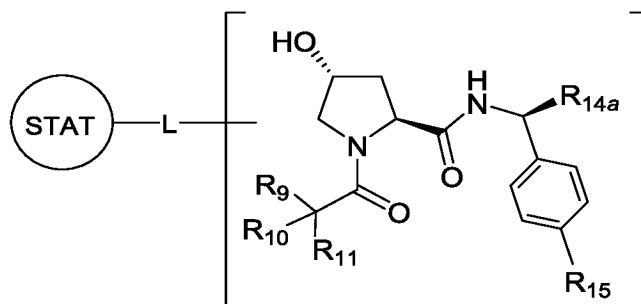
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, или: две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R обозначает 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

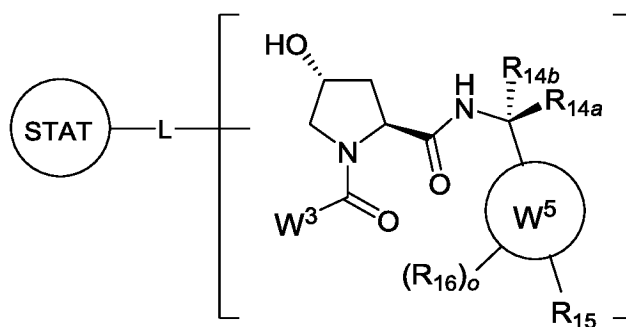
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-jj:



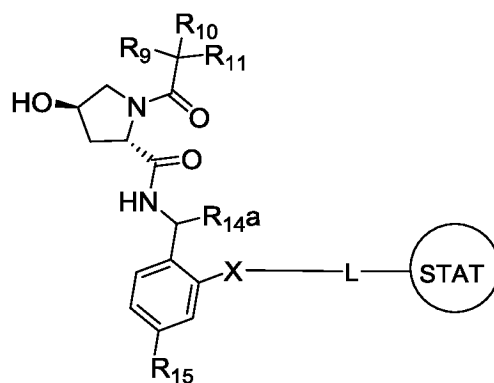
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих

переменных: R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{14a} и R_{15} , является такой, как определено и описано в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий VHL фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-kk-1 или I-kk-2:



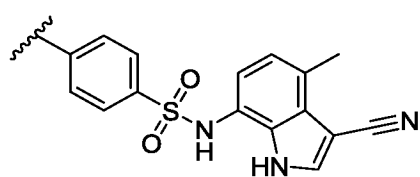
I-kk-1



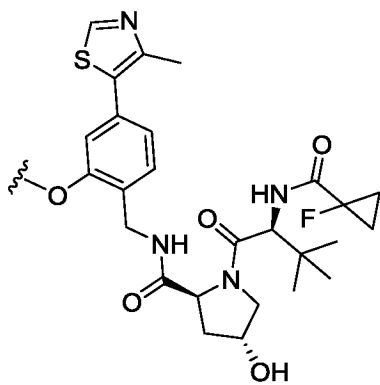
I-kk-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: X, W^3 , W^5 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{14a} , R_{14b} , R_{15} , R_{16} и o, является такой, как описано и определено в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

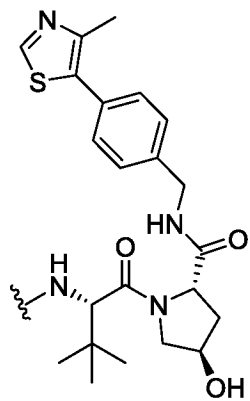
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



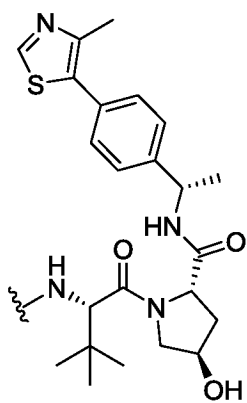
. В некоторых вариантах осуществления LBM



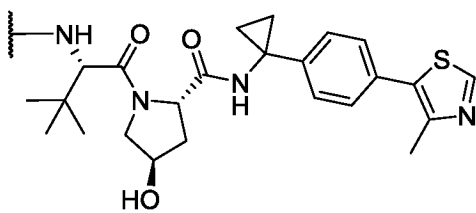
обозначает . В некоторых вариантах осуществления



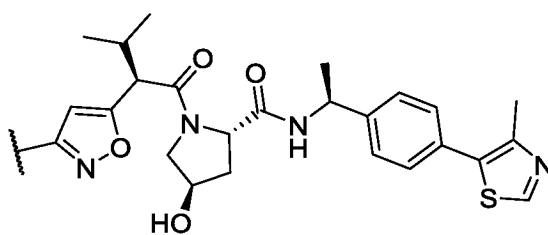
LBM обозначает . В некоторых вариантах осуществления LBM



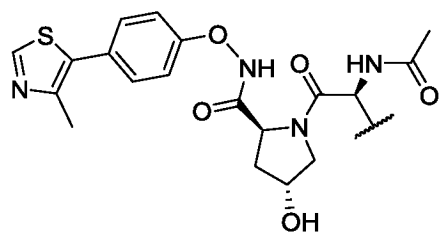
обозначает . В некоторых вариантах осуществления LBM



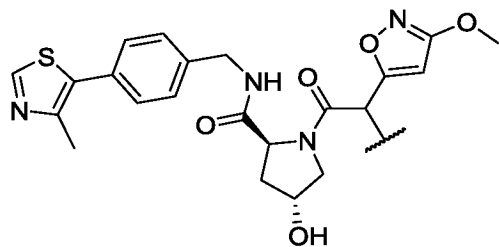
обозначает . В некоторых вариантах



5 осуществления LBM обозначает . В
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

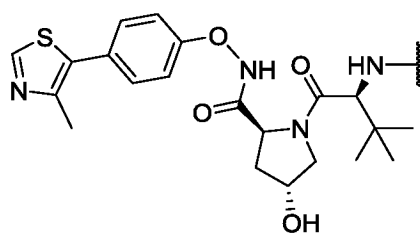


. В некоторых вариантах осуществления LBM



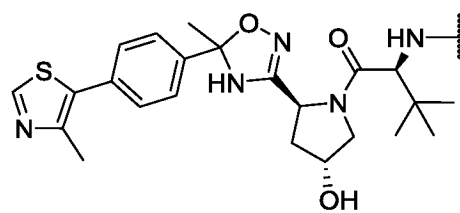
обозначает

. В некоторых вариантах



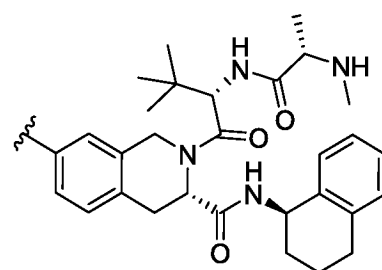
осуществления LBM обозначает

. В некоторых



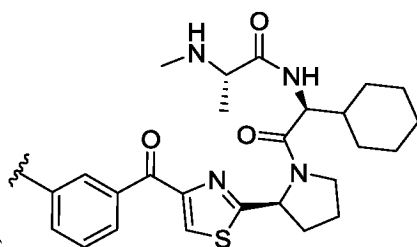
вариантах осуществления LBM обозначает

. В



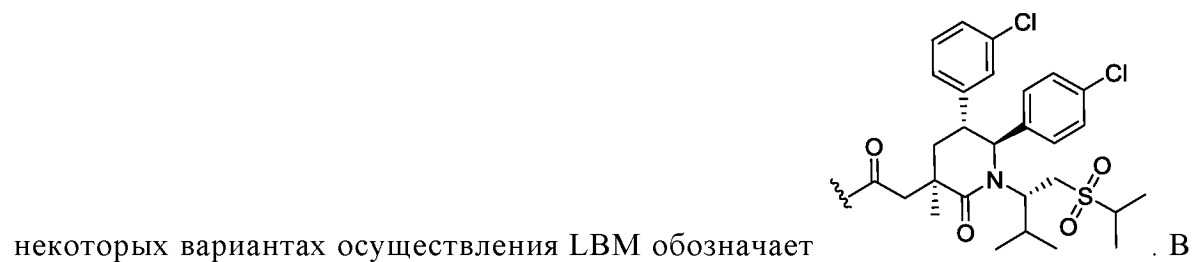
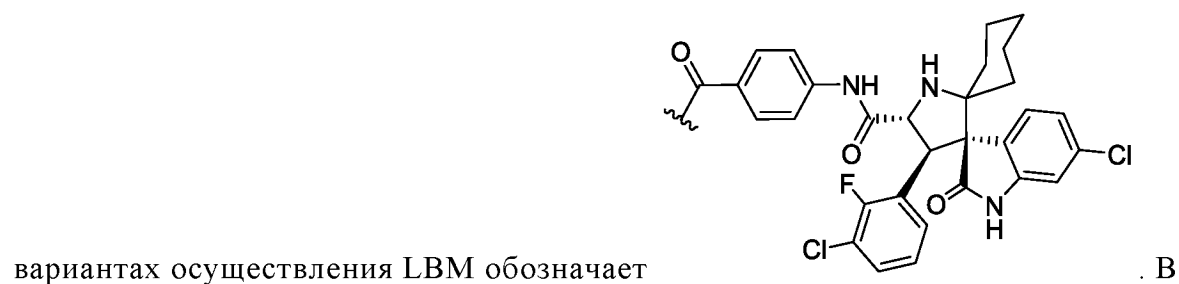
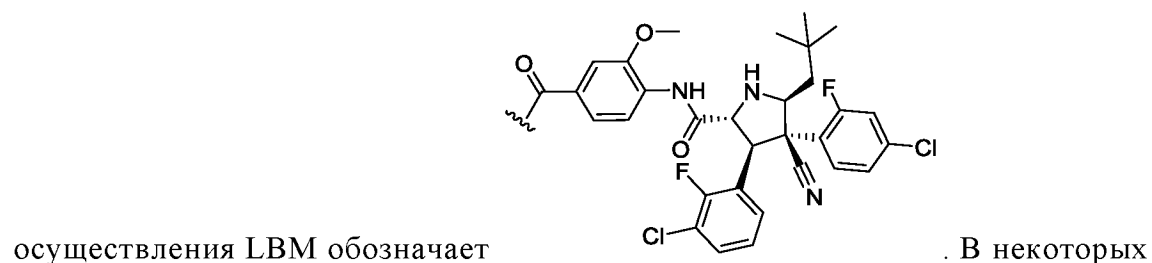
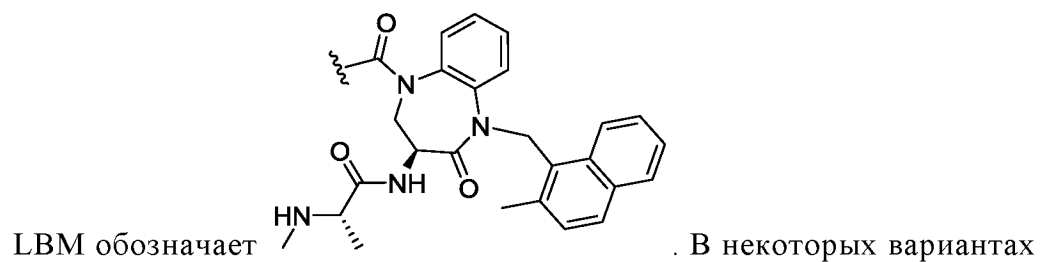
5 некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

В некоторых вариантах осуществления LBM

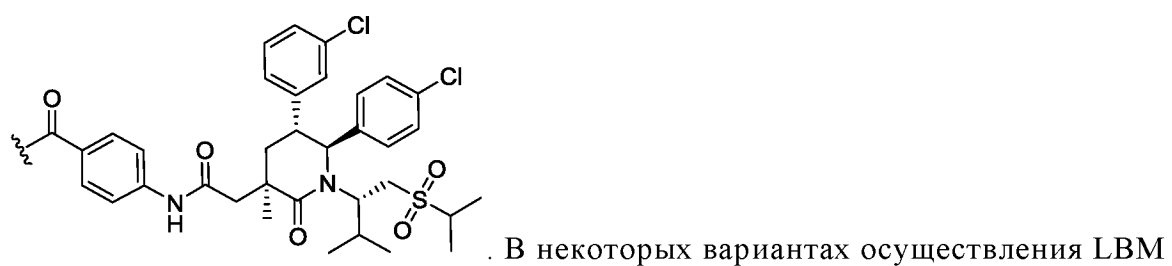


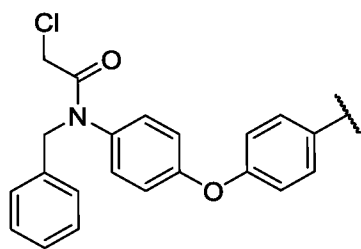
обозначает

. В некоторых вариантах осуществления



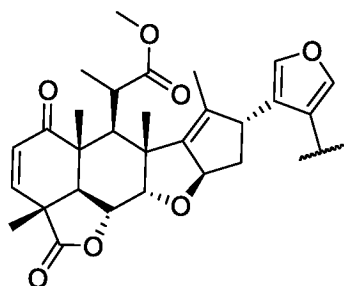
5 некоторых вариантах осуществления LBM обозначает





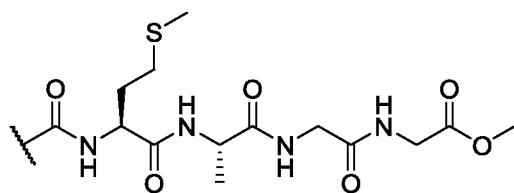
обозначает

. В некоторых вариантах осуществления



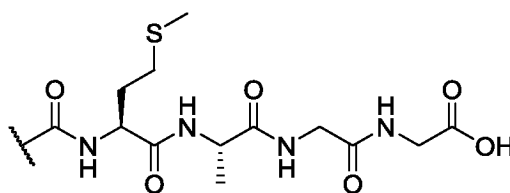
LBM обозначает

. В некоторых вариантах осуществления



LBM обозначает

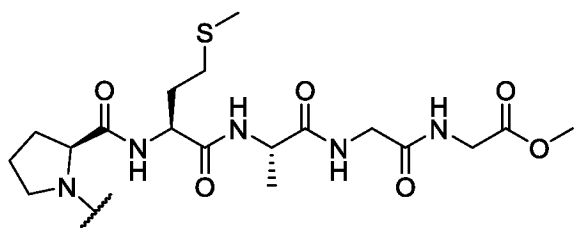
. В некоторых вариантах



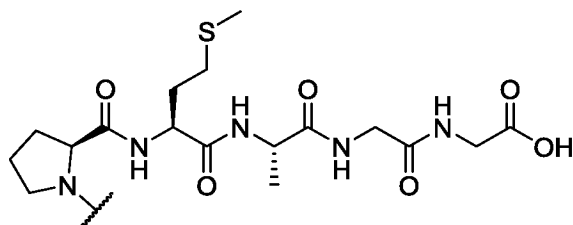
осуществления LBM обозначает

. В

5 некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

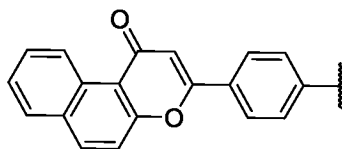


. В некоторых вариантах осуществления



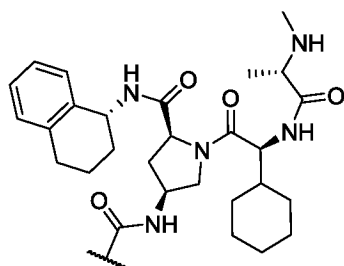
LBM обозначает

. В некоторых вариантах



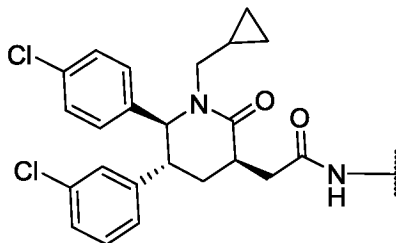
осуществления LBM обозначает

. В некоторых вариантах



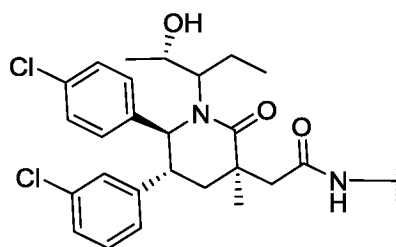
осуществления LBM обозначает

. В некоторых вариантах



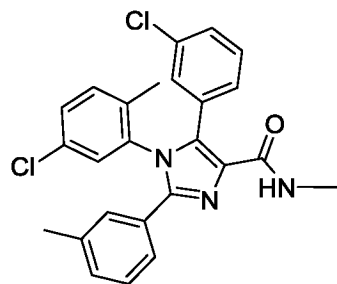
осуществления LBM обозначает

. В некоторых



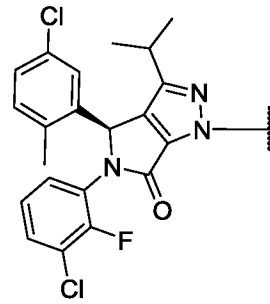
вариантах осуществления LBM обозначает

. В



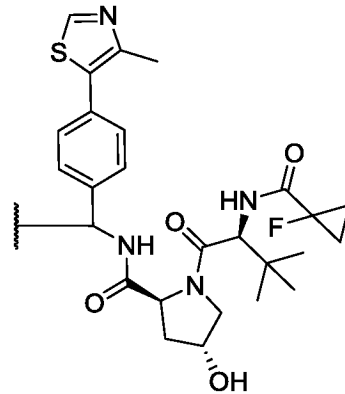
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. В



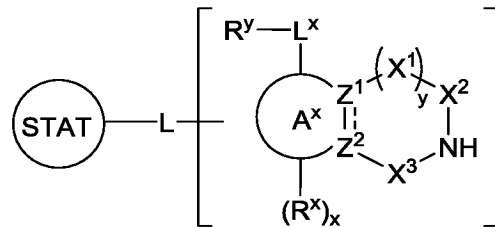
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. B




некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий ЕЗ-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-II:

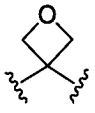


I-II

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

каждый X^1 независимо обозначает $-CH_2-$, $-O-$, $-NR-$, $-CF_2-$, , $-C(O)-$, $-C(S)-$



X^2 и X^3 независимо обозначают $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом углерода или атом азота;

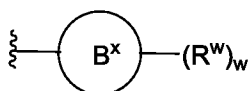
кольцо A^x представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

5 L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -CR₂-, -CRF-, -CF₂-, -NR- или -S(O)₂-; каждый R^x независимо выбран из числа следующих: водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -C(S)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -Si(OR)R₂ и -SiR₃; или две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

каждый R независимо выбран из числа следующих: водород или необязательно замещенная группа, выбранная из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

25 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому углерода или азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

30 R^y выбран из числа следующих:



или водород;

кольцо B^x представляет собой фенил, 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 5-6-членное гетероарильное

5 кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, где кольцо B^x необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

каждый R^w независимо выбран из числа следующих: водород, дейтерий, R^z , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$ и $-SiR_3$;

каждый R^z независимо выбран из числа необязательно замещенных групп, выбранных из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое

15 кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

20 $===$ обозначает ординарную или двойную связь;

x равен 0, 1, 2, 3 или 4;


y равен 0, 1 или 2; и

w равен 0, 1, 2, 3 или 4.


Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый X^1

25 независимо обозначает $-CH_2-$, $-O-$, $-NR-$, $-CF_2-$, , $-C(O)-$, $-C(S)-$ или .

В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-O-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-NR-$. В некоторых вариантах осуществления X^1


30 обозначает $-CF_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает . В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает $-C(O)-$. В некоторых

вариантах осуществления X^1 обозначает $-C(S)-$. В некоторых вариантах

осуществления X^1 обозначает .

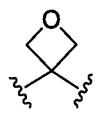
В некоторых вариантах осуществления X^1 выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^2 и X^3

независимо обозначают $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или .

В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают $-C(S)-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо обозначают

10



В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 независимо выбраны из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

15 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом углерода или атом азота.

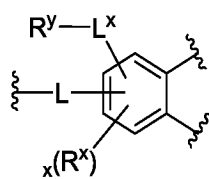
В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом углерода. В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо обозначают атом азота.

20 В некоторых вариантах осуществления Z^1 и Z^2 независимо выбраны из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

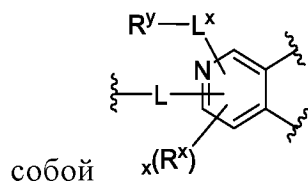
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо A^x представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

25 В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x представляет



собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо A^x выбрано из числа

5 указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CR_2-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-NR-$ или $-S(O)_2-$.

10

В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и

15

необязательно заменены на $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CR_2-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-NR-$ или $-S(O)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает $-C(O)-$.
В некоторых вариантах осуществления L^x выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

20

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^x независимо выбран из числа следующих: водород, дейтерий, R^z , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$ и $-SiR_3$, или две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо,

25

содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает R^z . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-C(S)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-Si(OR)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-8-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-2

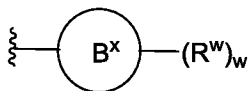
гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

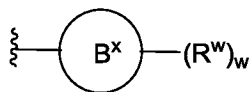
В некоторых вариантах осуществления каждый R^x выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо выбран из числа следующих: водород или необязательно замещенная группа, выбранная из числа следующих: алифатическая C_1-C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
10 из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное
15 насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому углерода или азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную
20 алифатическую C_1-C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
25 кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с
30 промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому углерода или азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^y выбран

из числа следующих:  или водород.

В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает . В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает водород.

5 В некоторых вариантах осуществления R^y выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо B^x представляет собой фенил, 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, где кольцо B^x дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами.

15 В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой 4-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами.

25 В некоторых вариантах осуществления кольцо B^x выбрано из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^w независимо выбран из числа следующих: водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂ и -SiR₃.

В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает R^z . В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает $-SiR_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^w выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

30 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^z независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо,

содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

5 В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает необязательно замещенную необязательно алифатическую C_1-C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
10 из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

15 В некоторых вариантах осуществления R^z выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, $====$ обозначает ординарную или двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления $====$ обозначает ординарную связь. В некоторых вариантах осуществления $====$ обозначает двойную связь.

20 В некоторых вариантах осуществления $====$ выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, w равен 0, 1, 2, 3 или 4.

25 В некоторых вариантах осуществления w равен 0. В некоторых вариантах осуществления w равен 1. В некоторых вариантах осуществления w равен 2. В некоторых вариантах осуществления w равен 3. В некоторых вариантах осуществления w равен 4.

В некоторых вариантах осуществления w выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

30 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, x равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления x равен 0. В некоторых вариантах осуществления x равен 1. В некоторых вариантах осуществления x равен 2. В

некоторых вариантах осуществления x равен 3. В некоторых вариантах осуществления x равен 4.

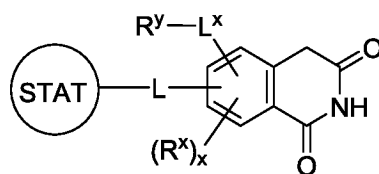
В некоторых вариантах осуществления x выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, y равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления u равен 0. В некоторых вариантах осуществления u равен 1. В некоторых вариантах осуществления u равен 2.

10 В некоторых вариантах осуществления u выбран из числа указанных в соединениях, приведенных в таблице 1.

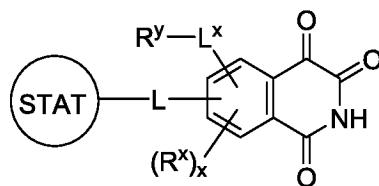
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ii, в которой кольцо A^x представляет собой бензил, y равен 1, X^1 обозначает $-CH_2-$, X^2 и X^3 обозначают $-C(O)-$, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-11-1:



I-11-1

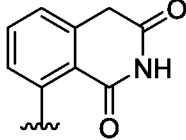
15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: STAT, L, L^x , R^x , R^y и x , по отдельности или в комбинации являются такими, как
20 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

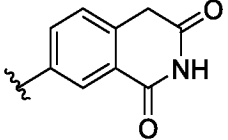
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-11, в которой кольцо A представляет собой бензил, y равен 1, X^1 , X^2 и X^3 обозначают $-C(O)-$, и Z^1 и Z^2 обозначают атомы углерода,
25 как это показано, при этом образуется соединение формулы I-11-2:

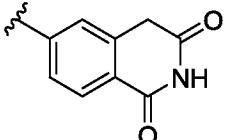


I-11-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: STAT, L, L^x, R^x, R^y и x, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5 В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

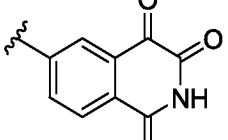
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

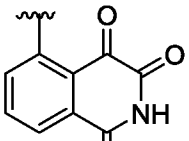
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

10 В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

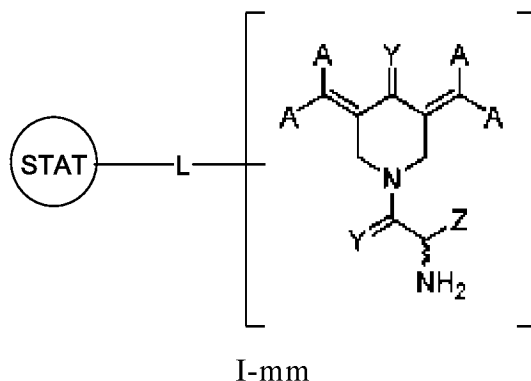
некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  . В

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает  .

В некоторых вариантах осуществления LBM выбран из числа указанных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий RPN13

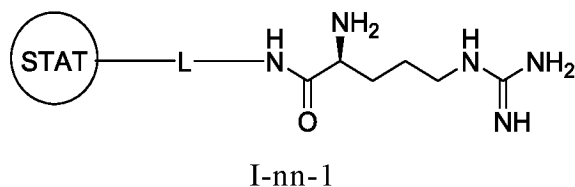
5 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-mm:



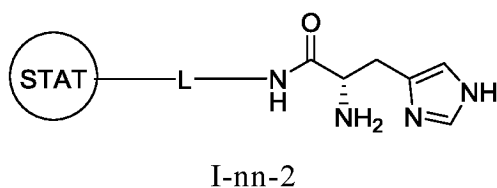
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем

10 изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A, Y и Z, является такой, как описано и определено в WO 2019/165229, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий Ubr1 фрагмент, как это описано в публикации Shanmugasundaram, K. et al, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, при этом образуется соединение формулы I-nn-1 или I-nn-2:

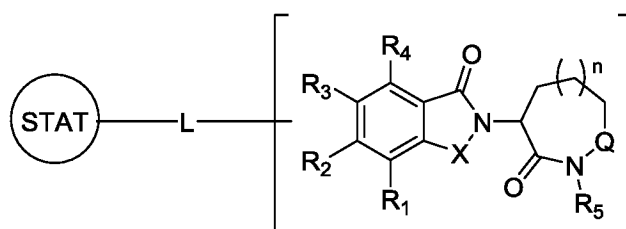


20



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

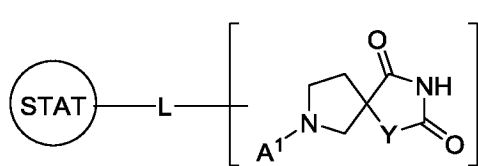
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-oo:



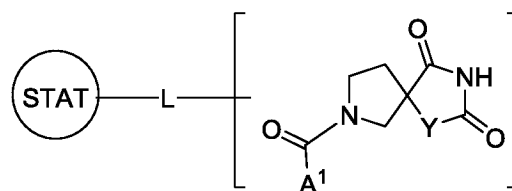
I-oo

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q, X и n, является такой, как описано и определено в US 2019/276474, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

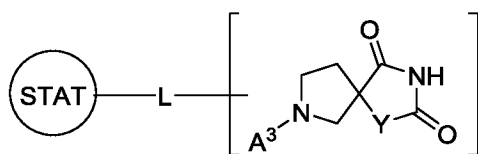
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-pp-1, I-pp-2, I-pp-3 или I-pp-4:



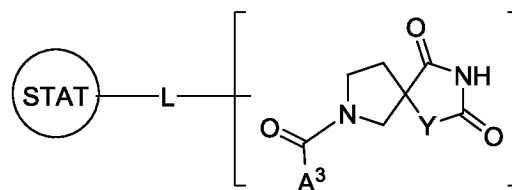
I-pp-1



I-pp-2



I-pp-3



I-pp-4

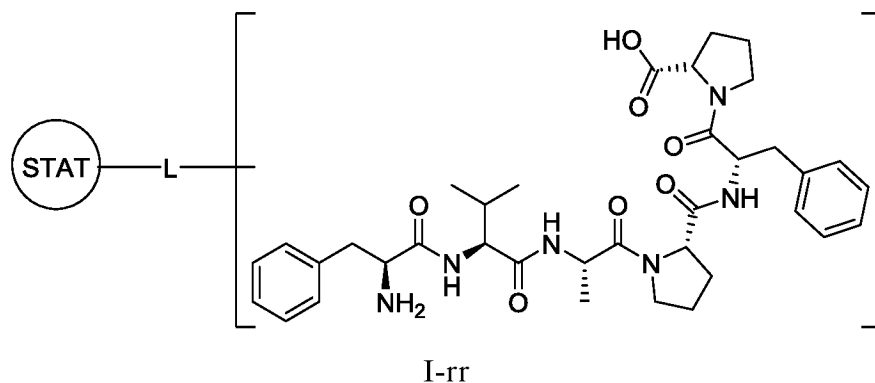
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: Y, A¹ и A³, является такой, как описано и определено в WO 2019/236483, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает кельч-подобный связанный с ECH белок человека 1 (KEAP1), при этом образуется соединение формулы I-qq:



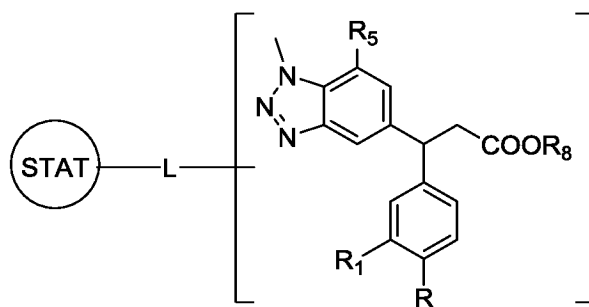
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий KEAP1 фрагмент, как это описано в публикации Lu et al., Euro. J. Med. Chem., 2018, 146:251-9, при этом образуется соединение формулы I-rr:

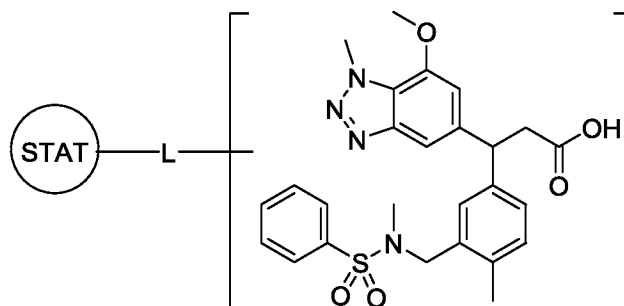


20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий KEAP1-NRF2 фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-ss-1 или I-ss-2:



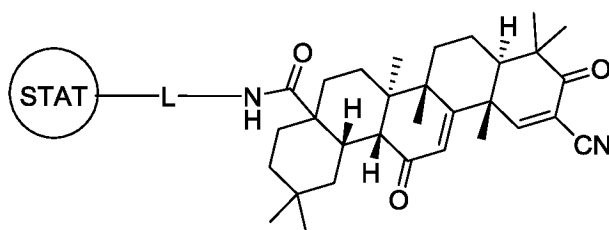
I-ss-1



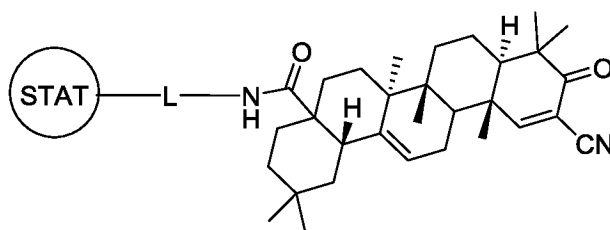
I-ss-2

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются
такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем
изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих
переменных: R, R₁, R₅, и R₈, является такой, как описано и определено в WO
2020/018788, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в
10 качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает связывающий KEAP1-NRF2
фрагмент, как это описано в публикации Tong et al., "Targeted Protein
Degradation via a Covalent Reversible Degradation Based on Bardoxolone", ChemRxiv
15 2020, при этом образуется соединение формулы I-tt-1 или I-tt-2:



I-tt-1



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Миметик лизина

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает LBM, описанный выше в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает миметик лизина. В некоторых вариантах осуществления присоединение убиквитина к одному или большему количеству представителей семейства STAT (т. е. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6), с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия миметика лизина. В некоторых вариантах осуществления после связывания соединения формулы I с STAT3 фрагмент DIM, который имитирует лизин, подвергается убиквитинированию и, таким образом, обеспечивает разложение STAT3 посредством пути передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP).

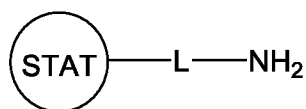
В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает .

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает .

В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает .

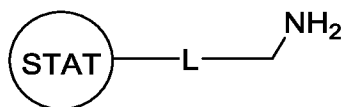
В некоторых вариантах осуществления DIM выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой соединение формулы I-uu-1:



или его фармацевтически приемлемую соль, в которой все следующие: STAT и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

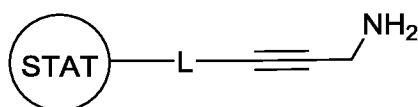
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой соединение формулы I-uu-2:



I-uu-2

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой все следующие: STAT и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

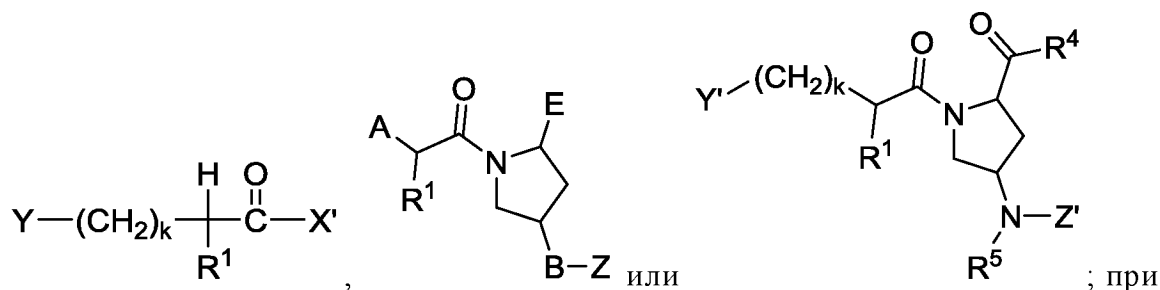
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой соединение формулы I-uu-3:



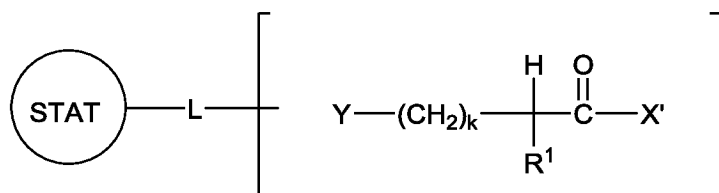
I-uu-3

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой все следующие: STAT и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

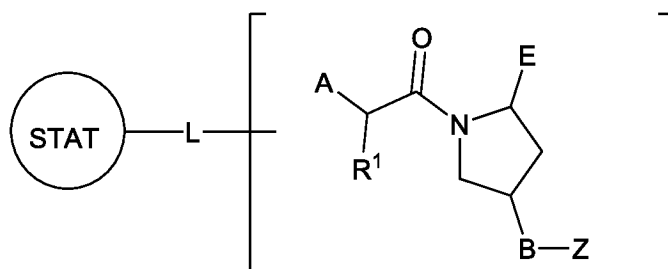
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой DIM обозначает миметик лизина,



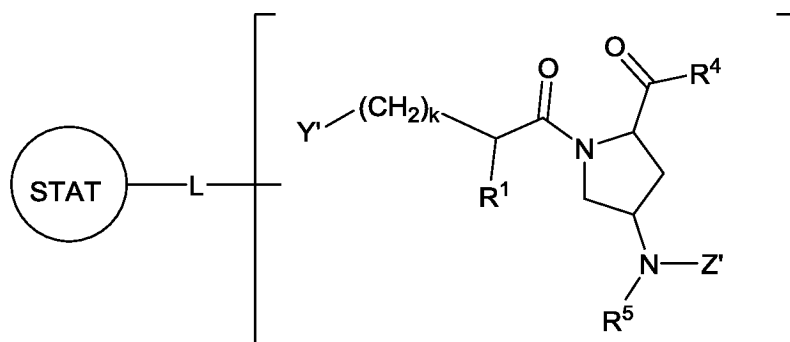
этом образуется соединение формулы I-vv-1, I-vv-2 или I-vv-3 соответственно:



I-vv-1



I-vv-2



I-vv-3

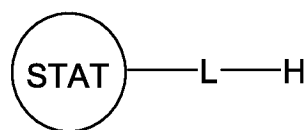
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и STAT являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: R¹, R⁴, R⁵, A, B, E, Y, Y', Z, Z' и k, является такой, как определено и описано в патенте U.S. № 7622496, полное содержание которого включено в
10 настоящее изобретение в качестве ссылки.

Атом водорода

[00353] В некоторых вариантах осуществления DIM обозначает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления присоединение убиквитина к одному или большему количеству представителей семейства STAT (т. е. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6), с помощью ковалентной
15 связи обеспечивается с помощью соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в котором DIM обозначает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления после связывания соединения формулы I с STAT3 фрагмент DIM, представляющий собой атом водорода, обеспечивает убиквитинирование и,
20 таким образом, обеспечивает разложение STAT3 посредством пути передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP).

В некоторых вариантах осуществления DIM выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой DIM обозначает атом водорода, при этом образуется соединение формулы I-ww:



5

I-ww

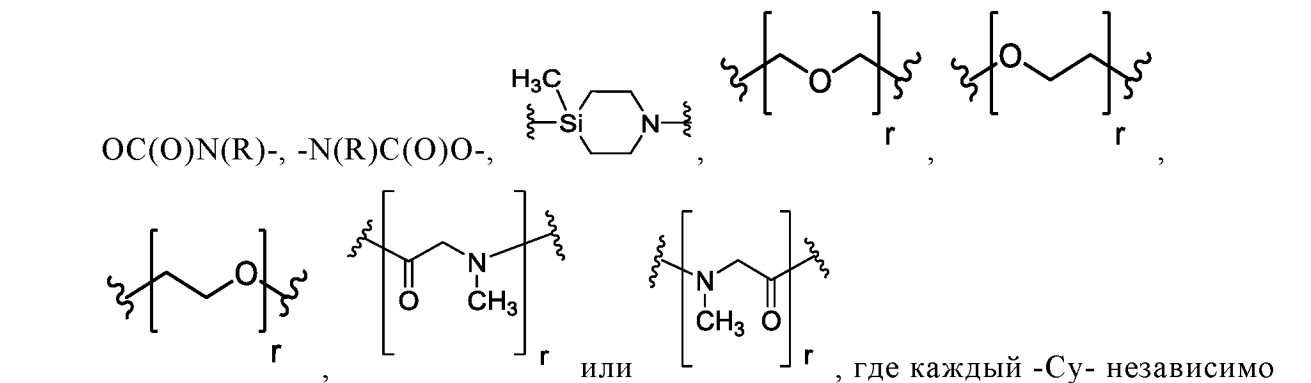
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: STAT и L, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Мостик (L)

10 [00356] Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с DIM.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с DIM. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с LBM. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с миметиком лизина.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₅₀-углеводородную цепь, где 0-10 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -C(D)(H)-, -C(D)₂-, -Cy-, -O-, -N(R)-, -Si(R)₂-, -Si(OH)(R)-, -Si(OH)₂-, -P(O)(OR)-, -P(O)(R)-, -P(O)(NR₂)-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -



25 обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный бициклический ариленил, 4-7-

членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и где r равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный двухвалентный фениленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный

гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает -NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-(CH₂CH₂O)₁₋₁₀CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-Су-NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-Су-NR-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-(алифатическая C₁-C₁₀-углеводородная группа)-NR-Су-. В некоторых вариантах осуществления L обозначает -Су-(алифатическая C₁-C₁₀-

осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-\text{NRCO}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{NRCO}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-10}\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-\text{Cu}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{O}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-10}\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-$. В некоторых вариантах осуществления L обозначает $-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{Cu}-(\text{CH}_2)_{1-10}-$.

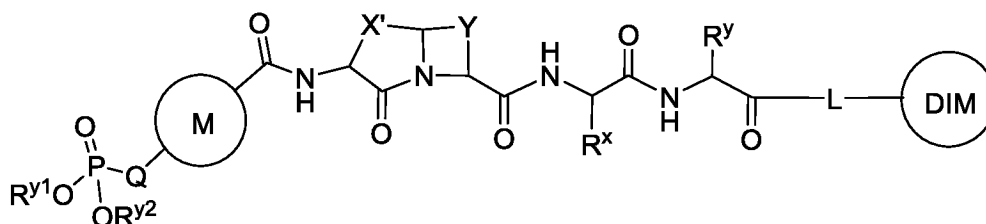
В некоторых вариантах осуществления L выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Связывающий STAT фрагмент (STAT)

[00371] Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, STAT обозначает связывающий STAT фрагмент, способный связываться с одним или большим количеством следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6.

В некоторых вариантах осуществления STAT обозначает связывающий STAT фрагмент, способный связываться с STAT3.

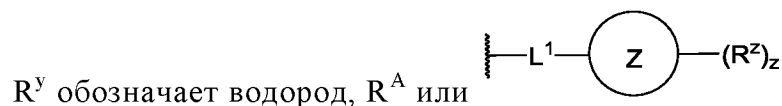
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa:



I-aaa

- 5 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и DIM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:
- X' обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в X', необязательно заменены двухвалентной группой, выбранной
- 10 из числа следующих: $-NR-$, $-N(COR)-$, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$ и $-N(SO_2NR_2)-$, где:
- x равен 1, 2, 3, 4 или 5;
- каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная
- 15 группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
- следующих: азот, кислород и сера, или:
- 20 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое
- или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в
- 25 дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
- Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$, где:
- у равен 1, 2 или 3;
- 30 R^x обозначает водород, R^A, $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо
5 выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;



R^y обозначает водород, R^A или

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично
10 ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо
15 выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

$R^{z'}$ обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -
20 S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R;

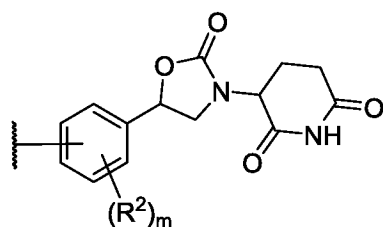
z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

25 кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4
30 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-; и

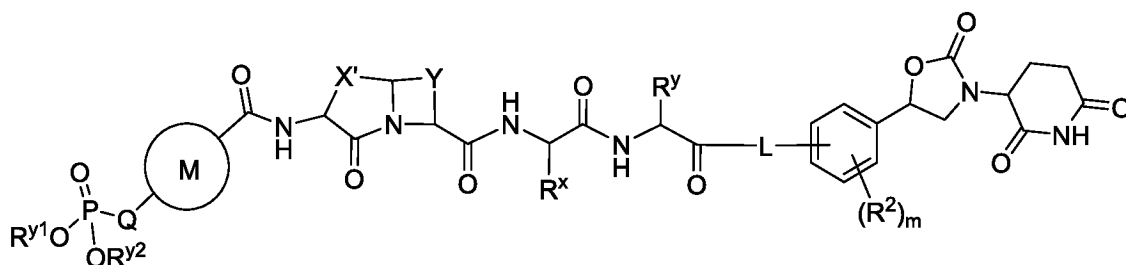
R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A, -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

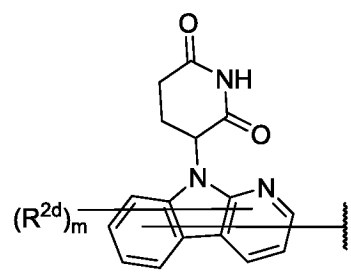
формулы I-aaa-1:



I-aaa-1

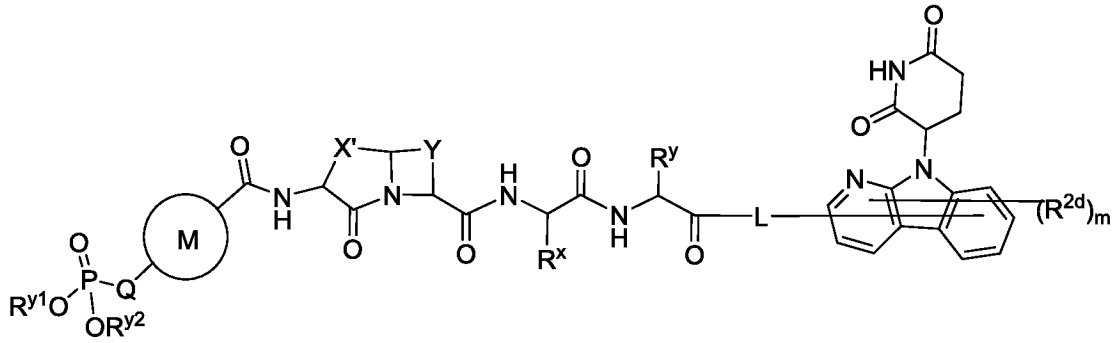
10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R², m, L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



15 соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает

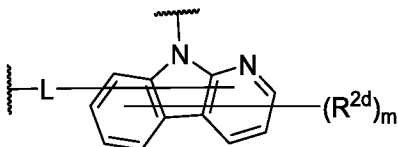
как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-2:

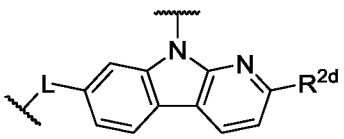
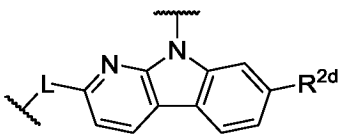


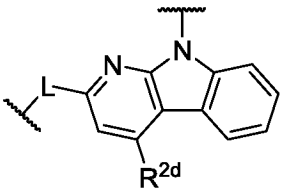
I-aaa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{2d} , m , L , кольцо M , X' , R^x , R^y , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структуры,

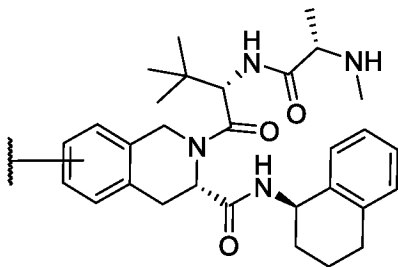
представленные, как , могут включать, например,

следующие структуры: , ,

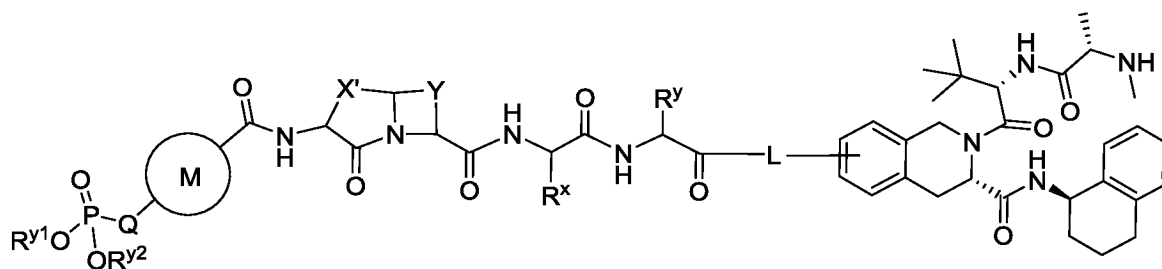
 и т. п.

10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



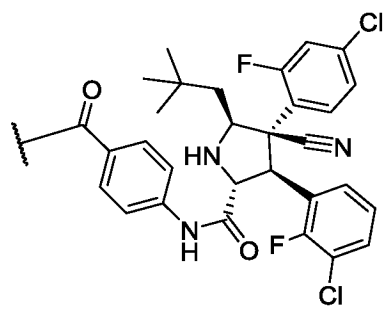
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-3:



I-aaa-3

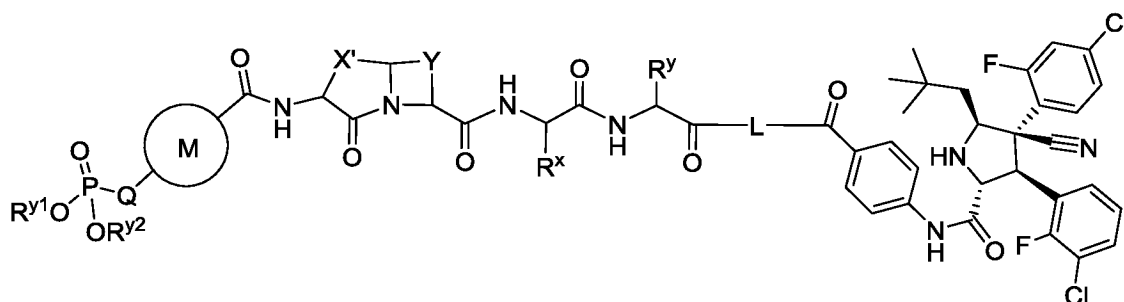
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

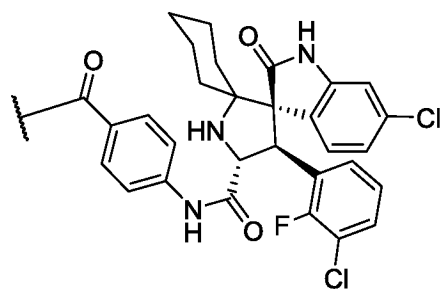
формулы I-aaa-4:



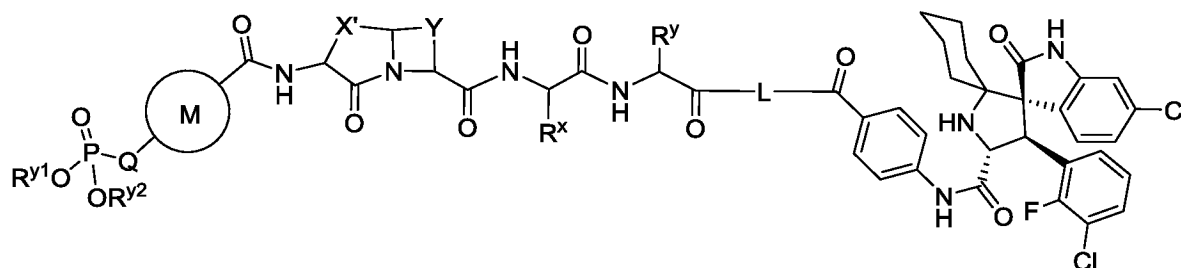
I-aaa-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^y и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



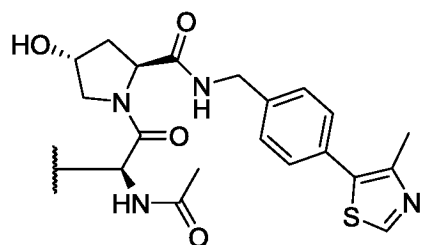
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-5:



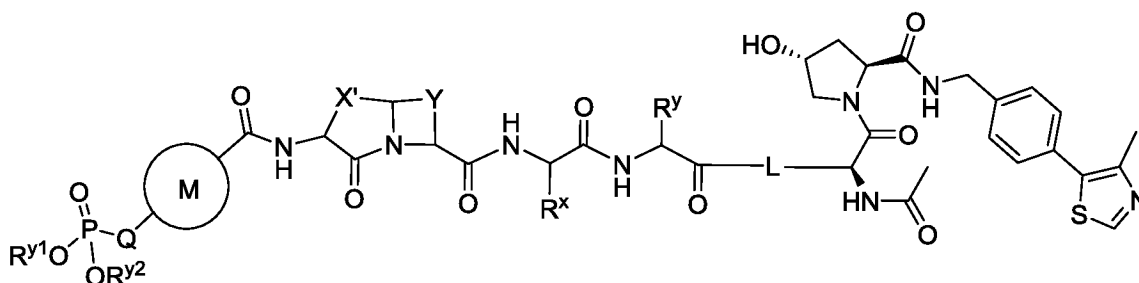
I-aaa-5

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-6:

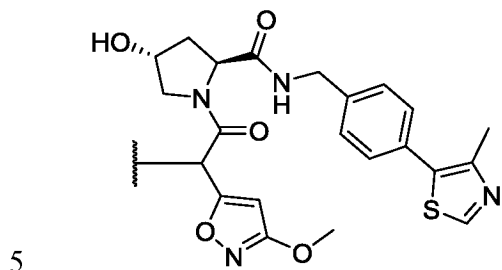


I-aaa-6

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как

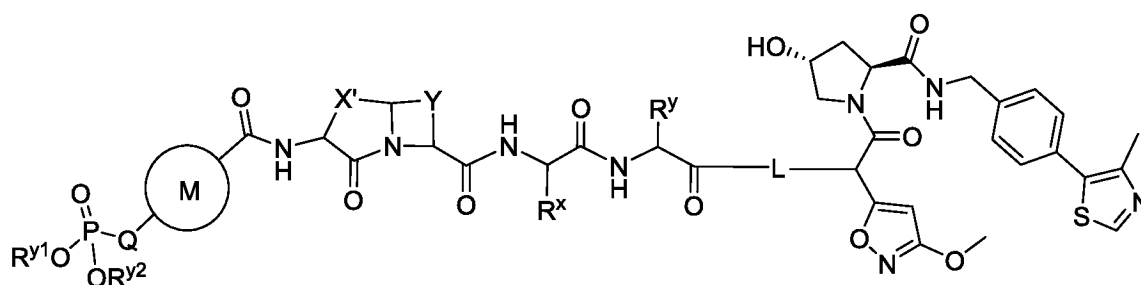
определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

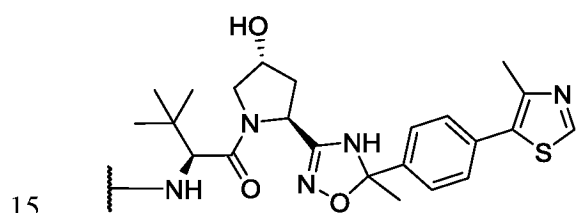
формулы I-aaa-7:



I-aaa-7

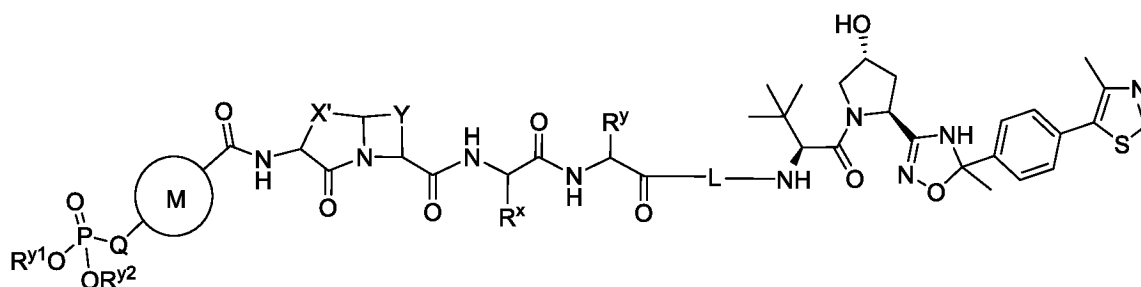
10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

соединение формулы I-aaa-8:

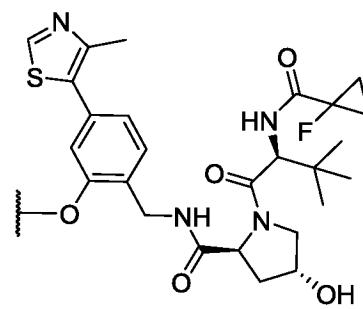


I-aaa-8

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X^z, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

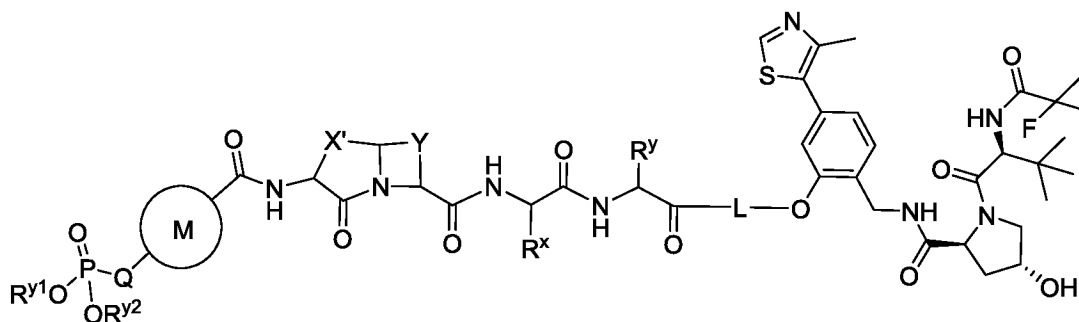
5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-9:



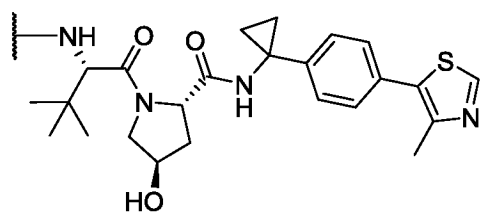
10

I-aaa-9

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X^z, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

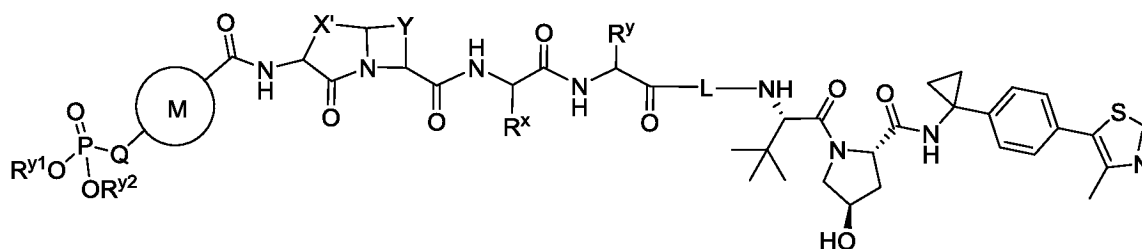
15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

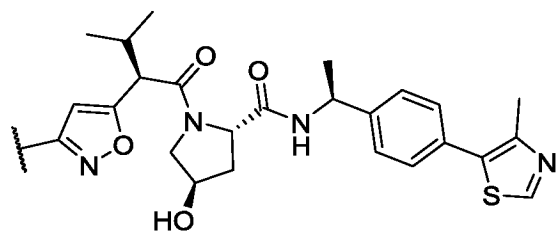
соединение формулы I-aaa-10:



I-aaa-10

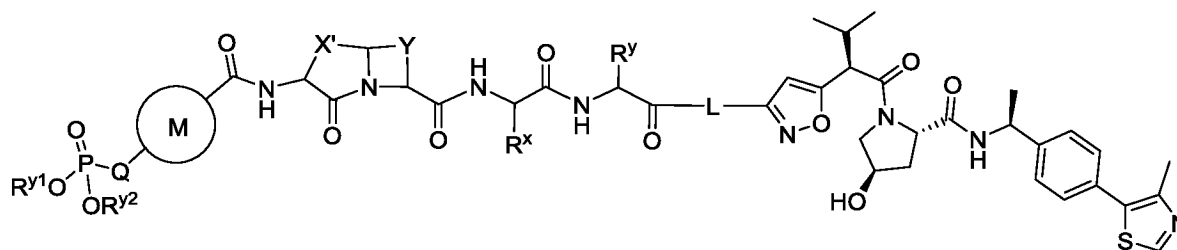
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как
5 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

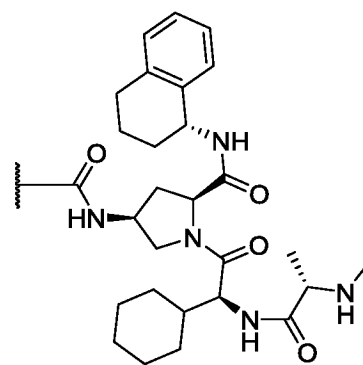
10 соединение формулы I-aaa-11:



I-aaa-11

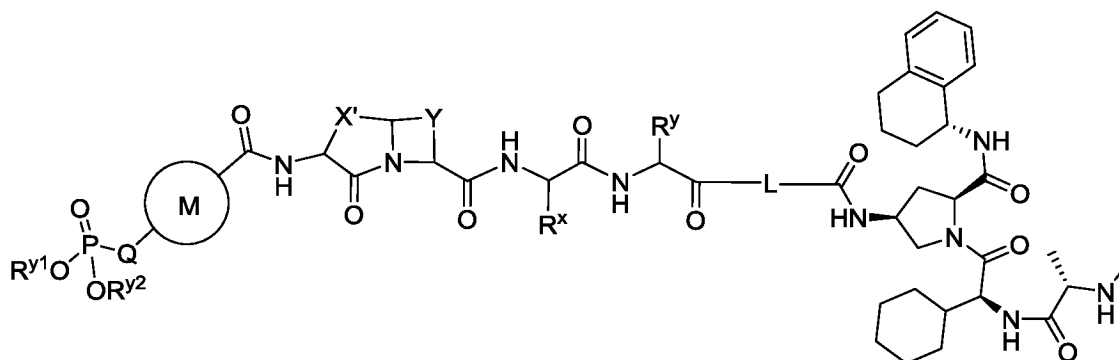
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как
15 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-12:



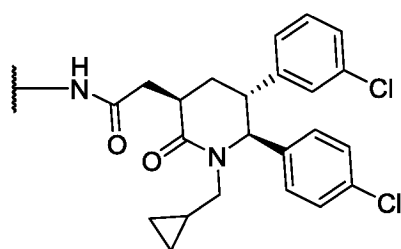
5

I-aaa-12

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

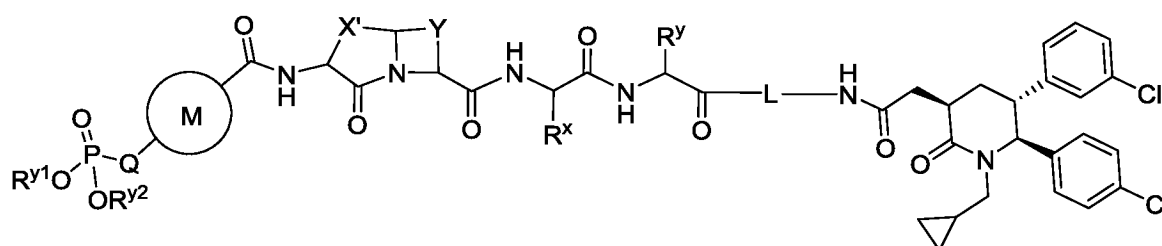
10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

формулы I-aaa-13:

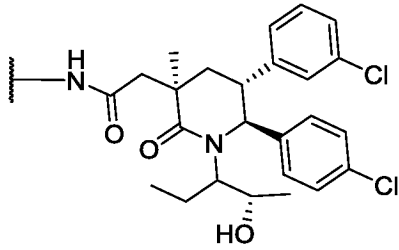


I-aaa-13

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X^z, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

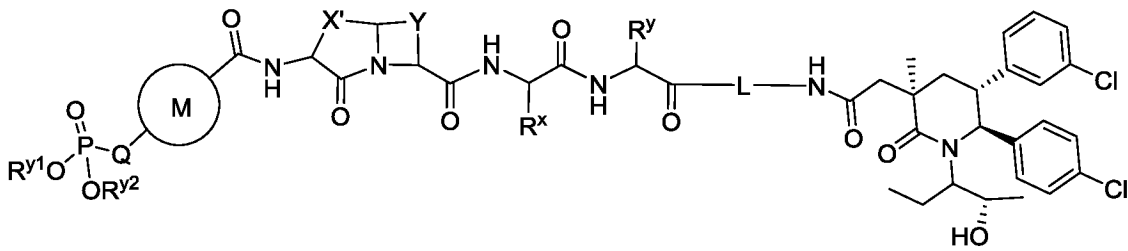
5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

формулы I-aaa-14:



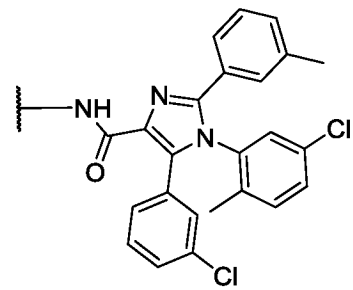
10

I-aaa-14

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X^z, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

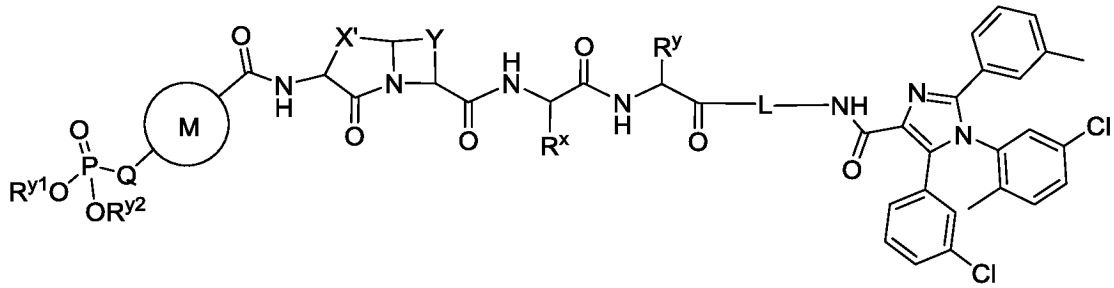
15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает

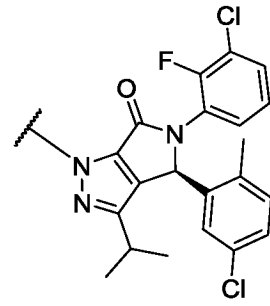
как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-15:



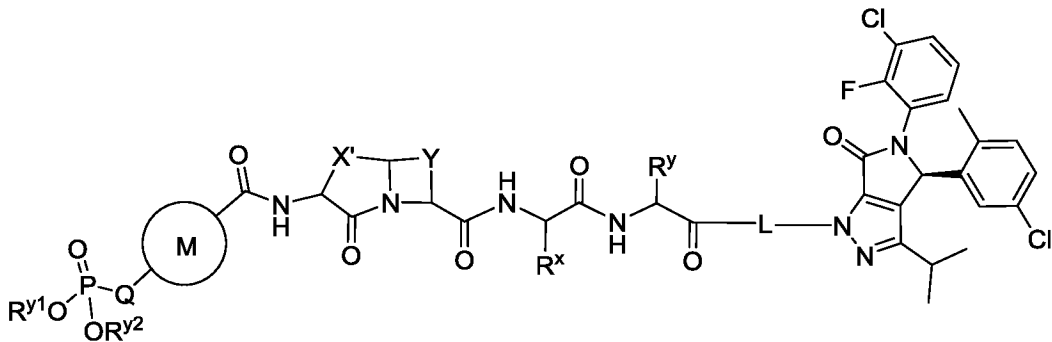
I-aaa-15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как
5 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает
это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-16:

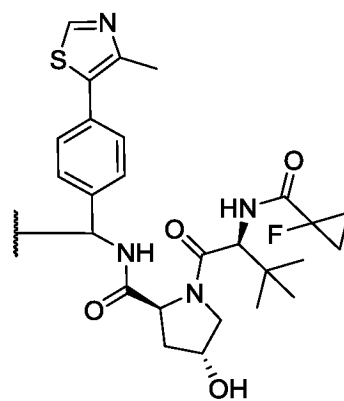


10

I-aaa-16

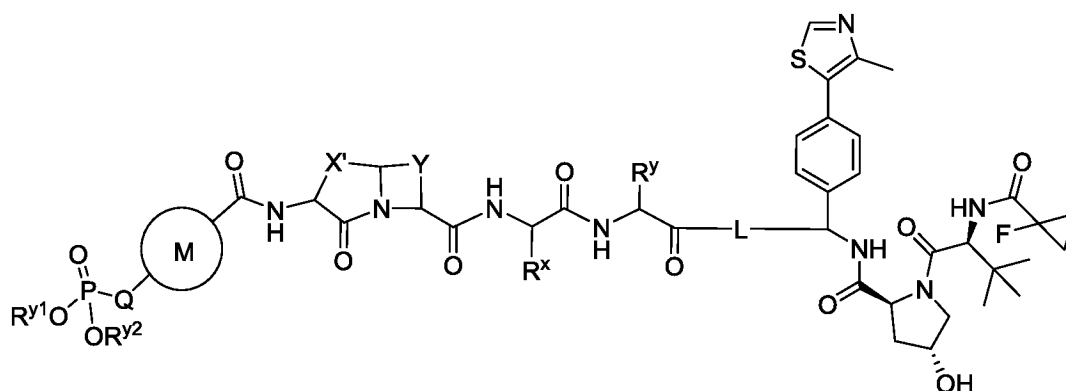
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как
15 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-aaa-17:

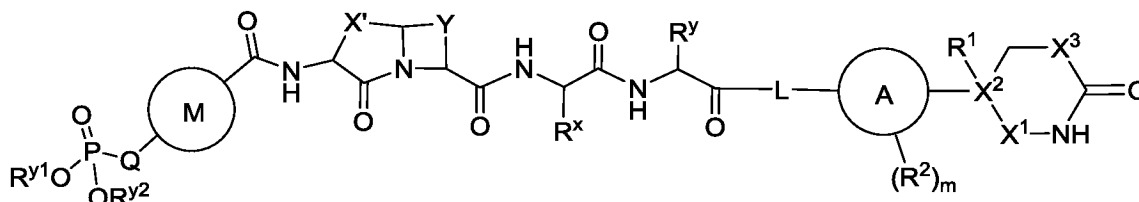


5

I-aaa-17

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо M, X', R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

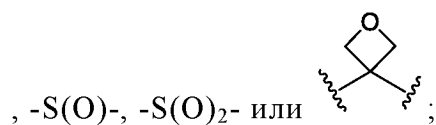
10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb:



I-bbb

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-



X² обозначает атом углерода или атом кремния;

5 X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,
-NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

R¹ обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -
P(O)(OR)₂, -P(O)NR₂OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SiR₃ или

необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

10 каждый R независимо обозначает водород или optionally замещенную
группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная
группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
15 кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота,
необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют
необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично

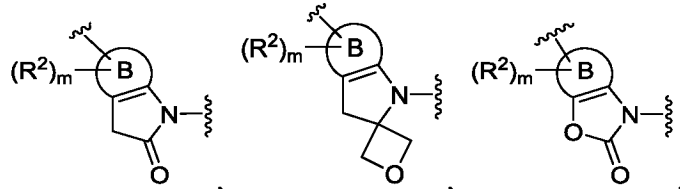
20 ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое
или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в
дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R,
содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
кислород и сера;

25 каждый R² независимо обозначает водород, R⁶, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -
NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR,
-CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -
OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R,
-NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R;

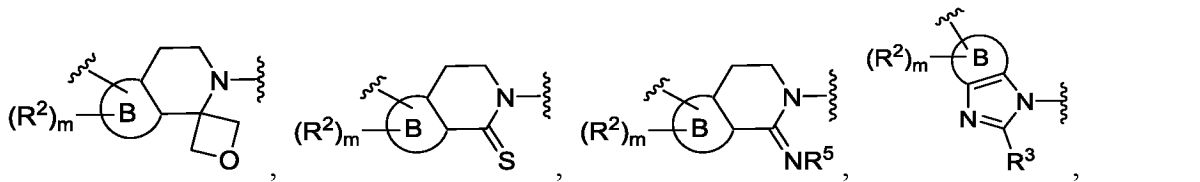
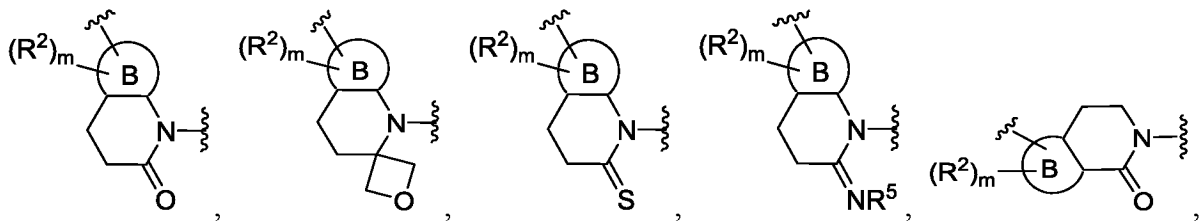
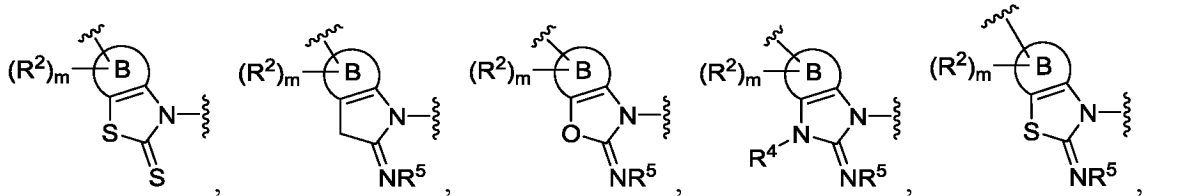
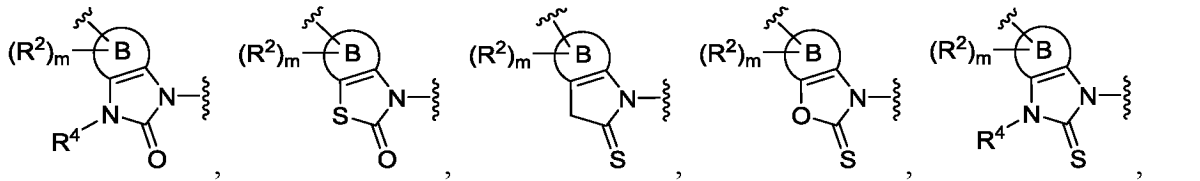
30 каждый R⁶ и R^A независимо обозначает optionally замещенную группу,
выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа,
фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое

или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

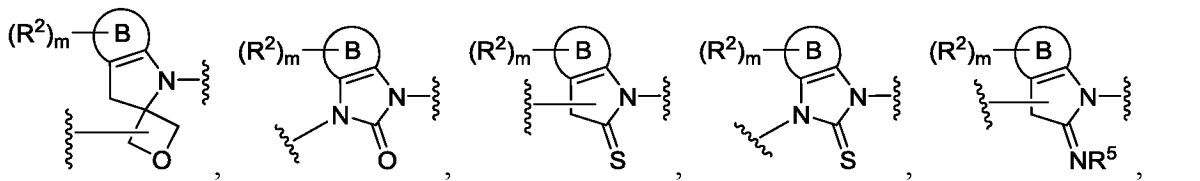
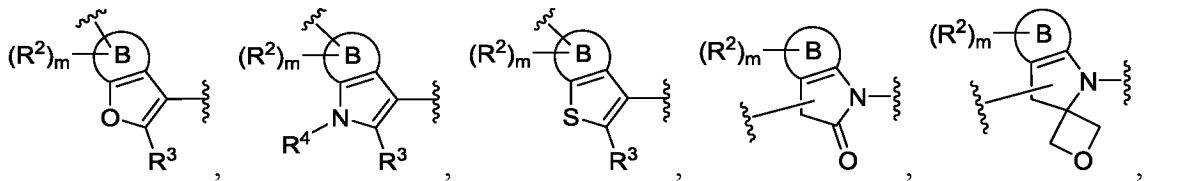
5 кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

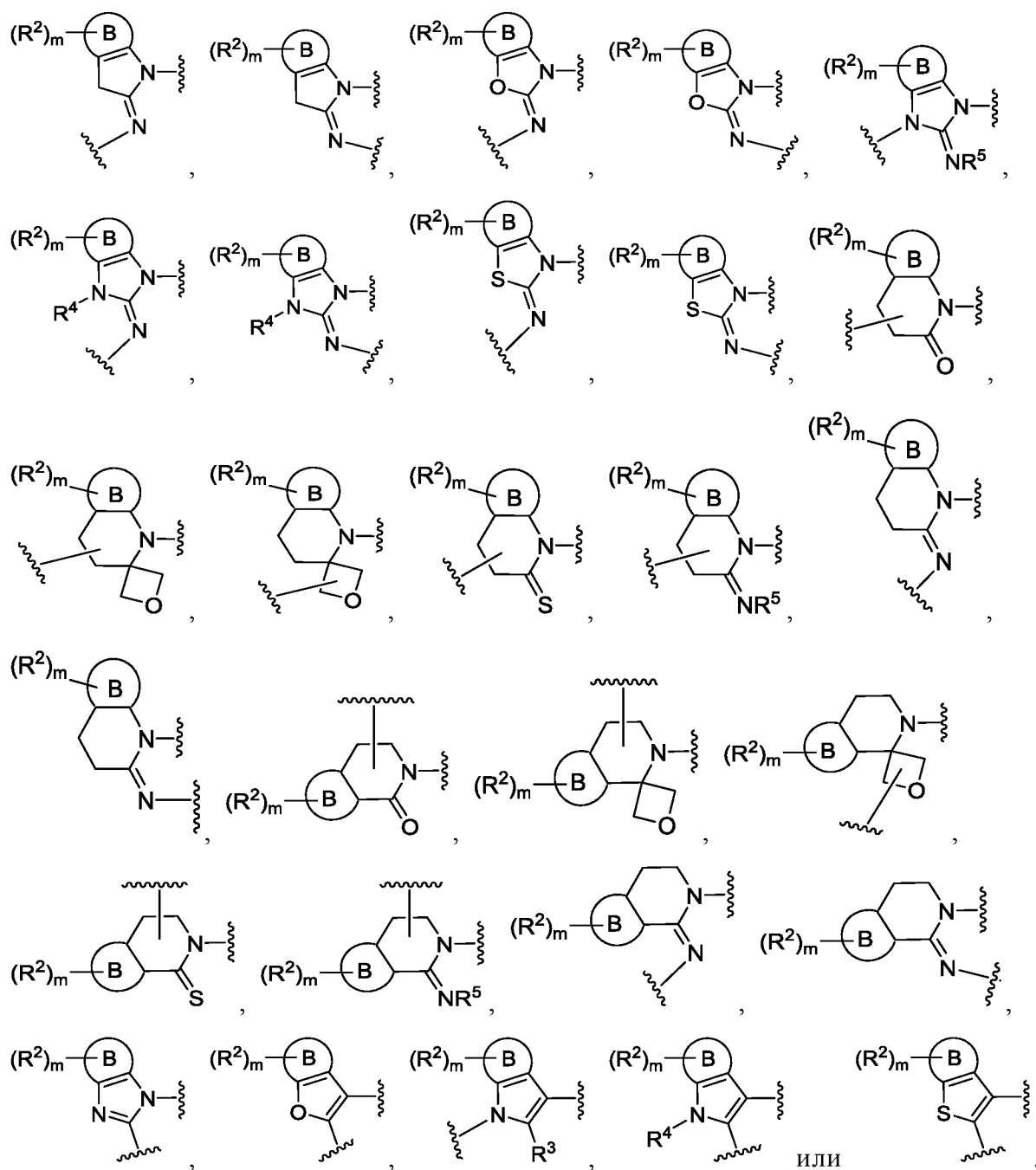


выбранное из числа следующих:



10





где:

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа
 следующих: бензил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома,
 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-
 членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или
 гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
 следующих: азот, кислород или сера;

R³ выбран из числа следующих: водород, галоген, -OR, -NR₂ или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$ или $-NRS(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-CN$;

5 m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L , независимо заменены на $-Cu-$, $-O-$, $-NR-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, $-Si(OH)R-$, $-Si(OH)_2-$, $-$

10 $P(O)OR-$, $-P(O)R-$ или $-P(O)NR_2-$, где:

каждый $-Cu-$ независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный

бициклический ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично

ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично

15 ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-

7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный

20 спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,

содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома,

25 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-

членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

X' обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в X' , необязательно заменены двухвалентной группой, выбранной

30 из числа следующих: $-NR-$, $-N(COR)-$, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, и $-$

$N(SO_2NR_2)-$, где:

x равен 1, 2, 3, 4 или 5;

Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$, где:

у равен 1, 2 или 3;

R^x обозначает водород, R^A , $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$;

R^y обозначает водород, R^A или 

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

R^z обозначает водород, R^A , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$;

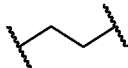
z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

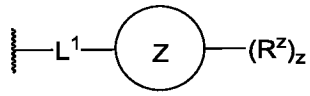
кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-O-$, $-CR_2-$, $-CF_2-$, $-CFR-$, $-C(O)-$, $-OCR_2-$ и $-C(S)-$; и

R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , $-CH_2CO_2R$ или $-CH_2OCO_2R$.

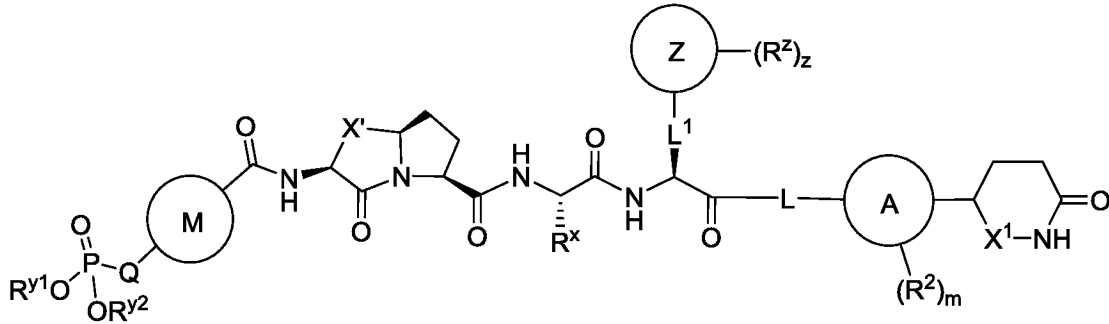
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

обозначает водород, Y обозначает  и R_y обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

формулы I-bbb-1:



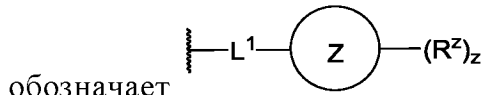
5

I-bbb-1

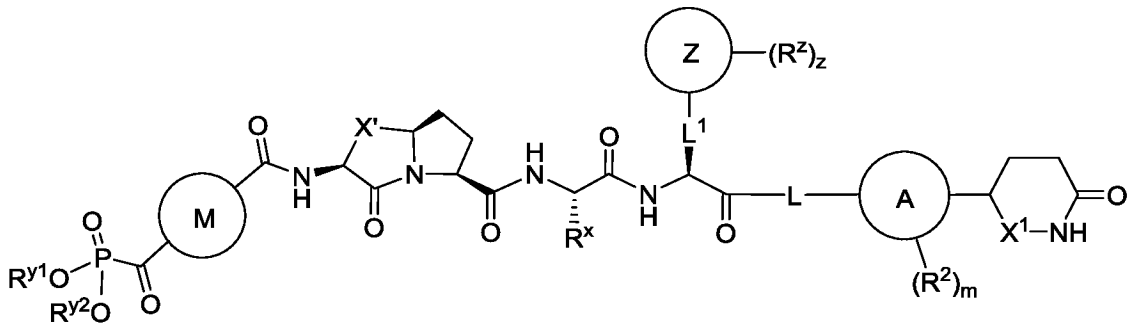
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R², m, L, L¹, X¹, кольцо A, кольцо M, кольцо Z, Q, X', R^x, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb, в которой X² и X³ обозначают атомы углерода, R¹

обозначает водород, Y обозначает , Q обозначает -C(O)- и R_y



, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-bbb-2:



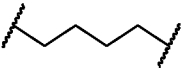
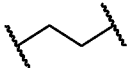
15

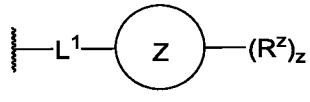
I-bbb-2

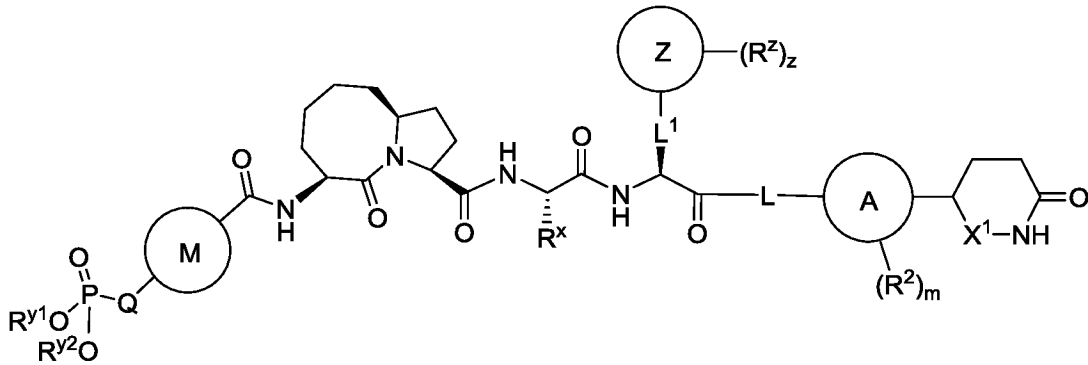
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R², m, L, L¹, X¹, кольцо A, кольцо M, кольцо Z, X, R^x, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в

комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

5 обозначает водород, X' обозначает , Y обозначает  и R_y

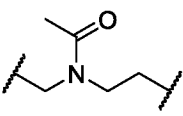
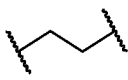
обозначает , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-bbb-3:

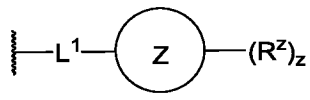


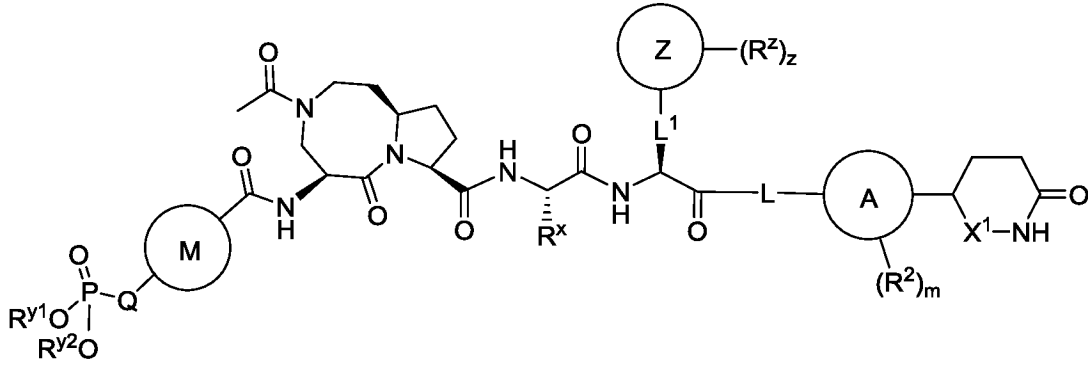
I-bbb-3

10 или его фармацевтически приемлемая соль, все следующие: R^2 , m , L , L^1 , кольцо A , кольцо M , кольцо Z , Q , R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

15 обозначает водород, X' обозначает , Y обозначает  и R_y

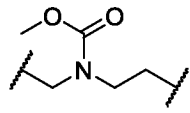
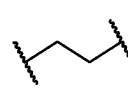
обозначает , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-bbb-4:

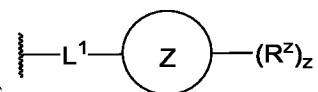


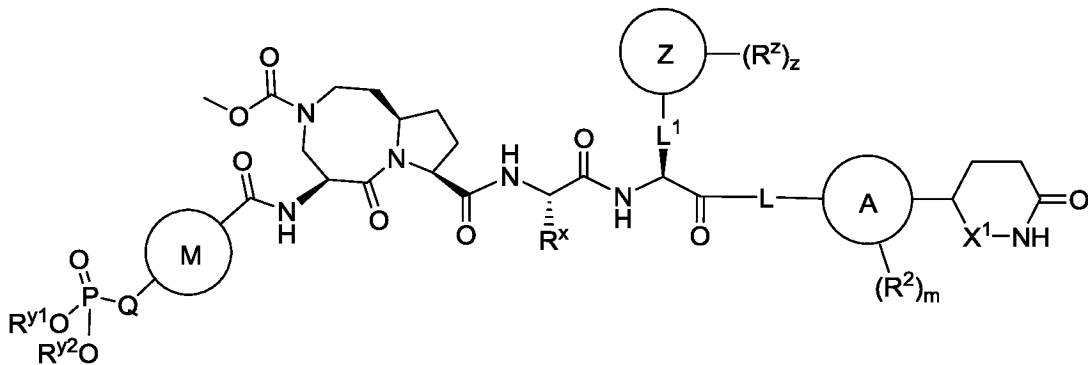
I-bbb-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m , L , L^1 , кольцо A , кольцо M , кольцо Z , Q , R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-bbb, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

обозначает водород, X' обозначает , Y обозначает  и R_y

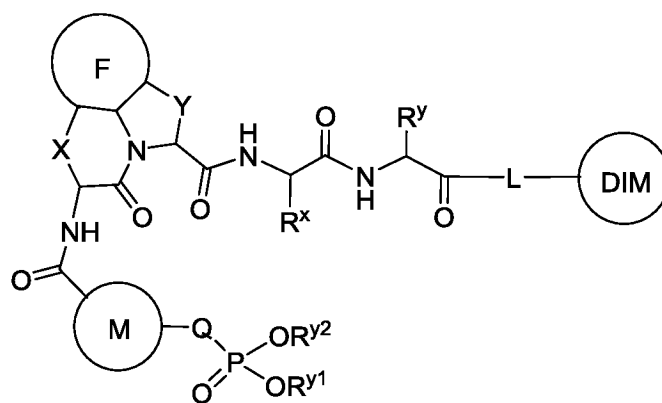
10 обозначает , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-bbb-5:



I-bbb-5

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m , L , L^1 , кольцо A , кольцо M , кольцо Z , Q , R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc:



I-ccc

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и DIM являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

R^x обозначает водород, R^A, -(CR₂)₁₋₃CONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично

ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое

или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в

дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;



L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

R^z обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R;

z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

X обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где:

x равен 0, 1, 2 или;

Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$, где:

y равен 0, 1, 2 или;

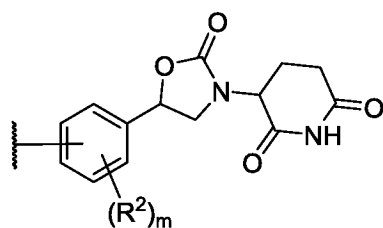
кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа

следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

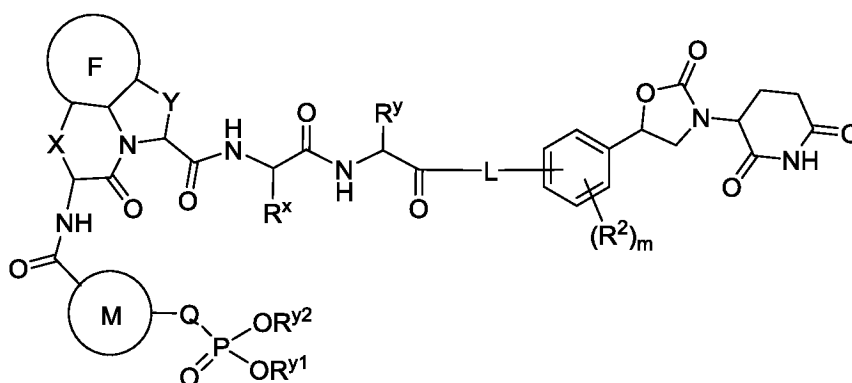
5 Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-; и

R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A, -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



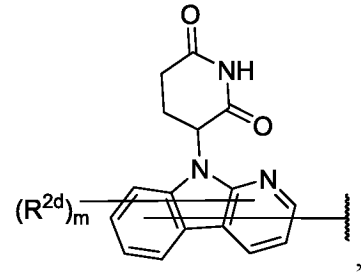
10 , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-1:



I-ccc-1

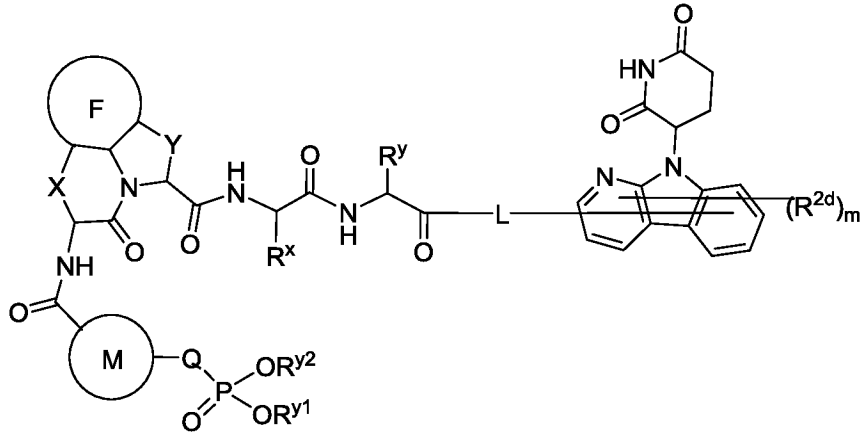
15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R², m, L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-ссс, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ссс-2:

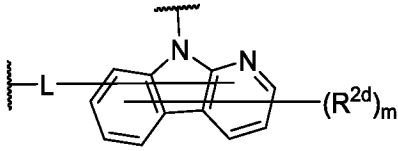


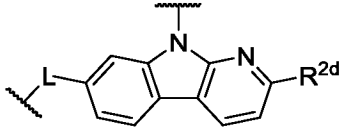
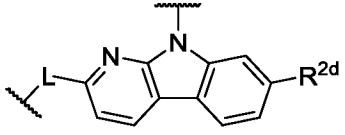
5

I-ссс-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{2d} , m, L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x , R^y , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структуры,

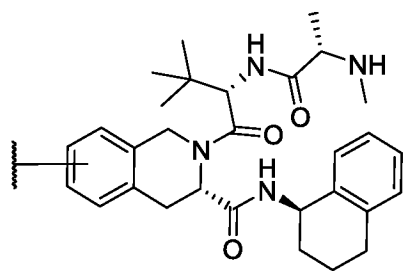
представленные, как , могут включать, например,

следующие структуры: , ,

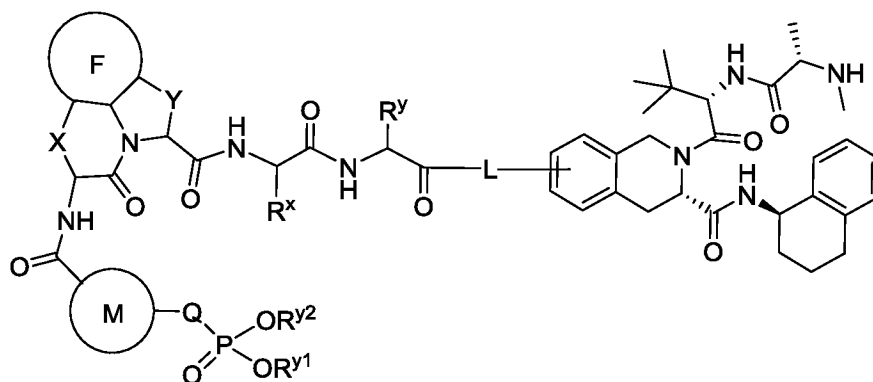


В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ссс, в которой DIM обозначает

15



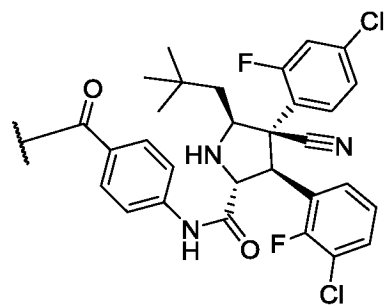
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-3:



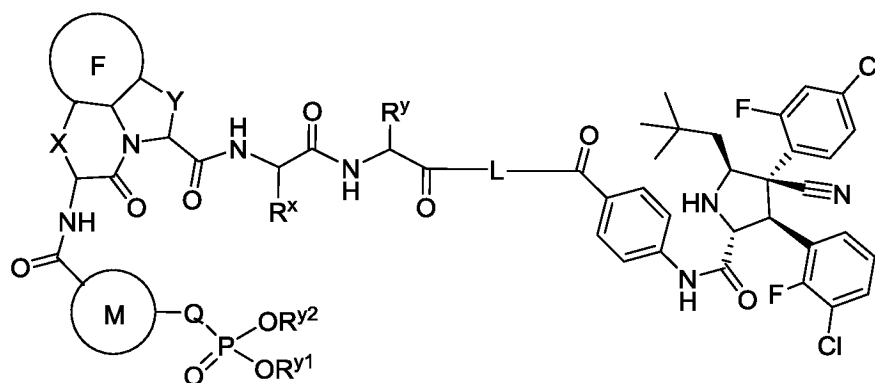
I-ccc-3

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



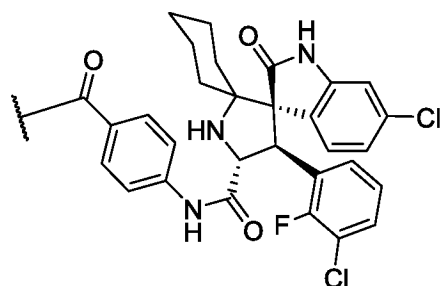
, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-4:



I-ccc-4

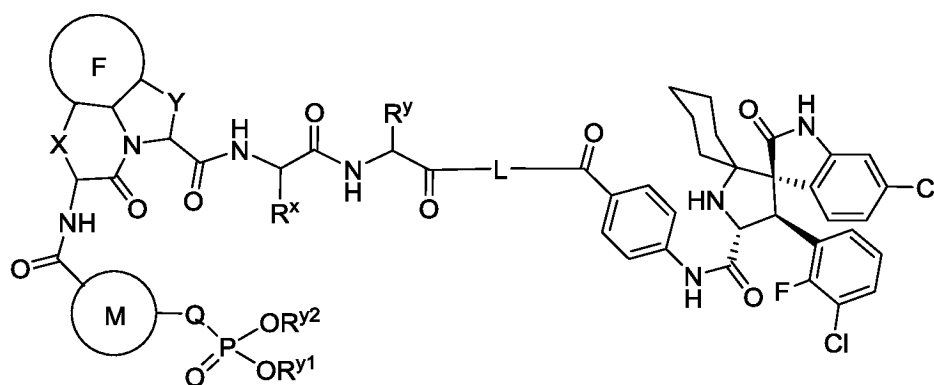
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

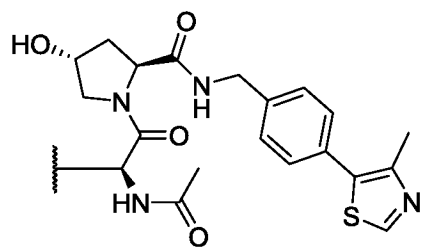
формулы I-ccc-5:



I-ccc-5

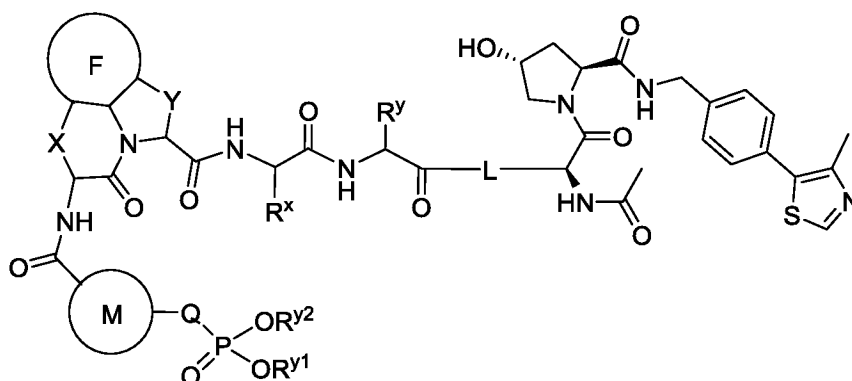
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

формулы I-ccc-6:



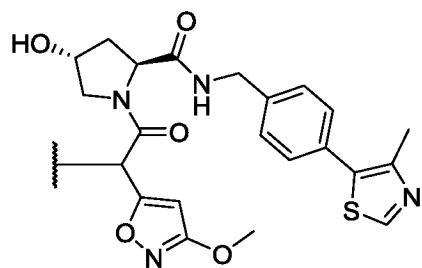
5

I-ccc-6

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

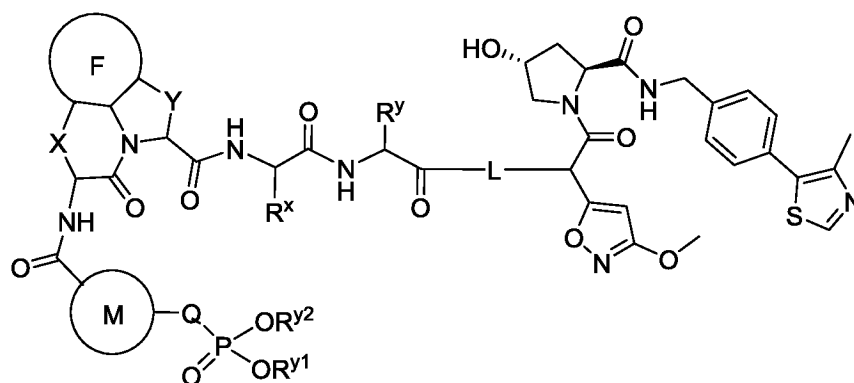
10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-aaa, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

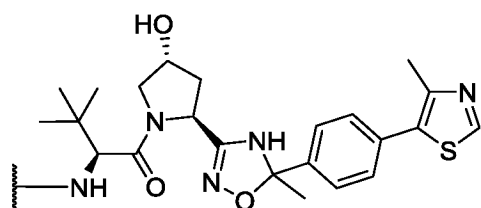
формулы I-ccc-7:



I-ccc-7

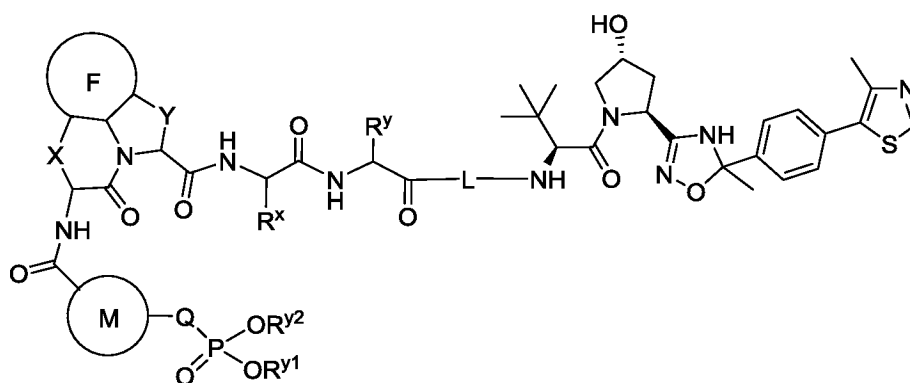
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

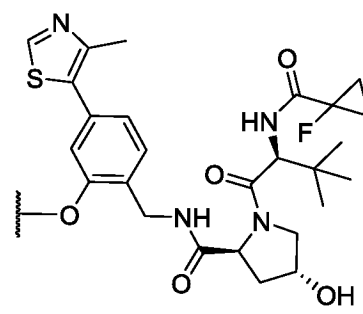
соединение формулы I-ccc-8:



I-ccc-8

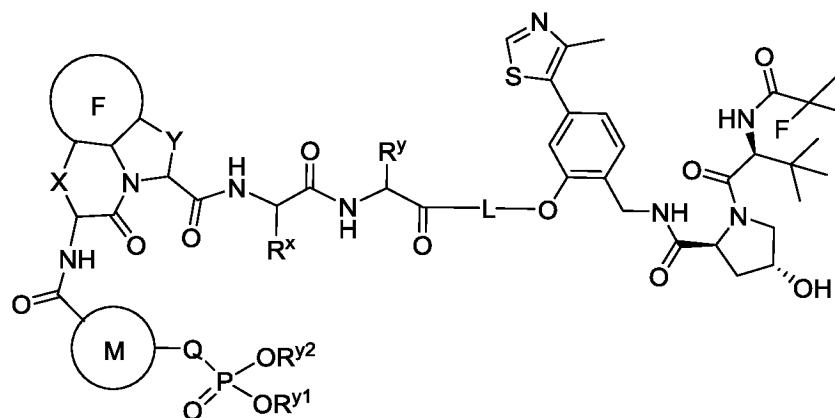
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-9:

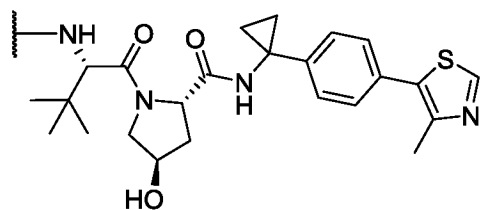


5

I-ccc-9

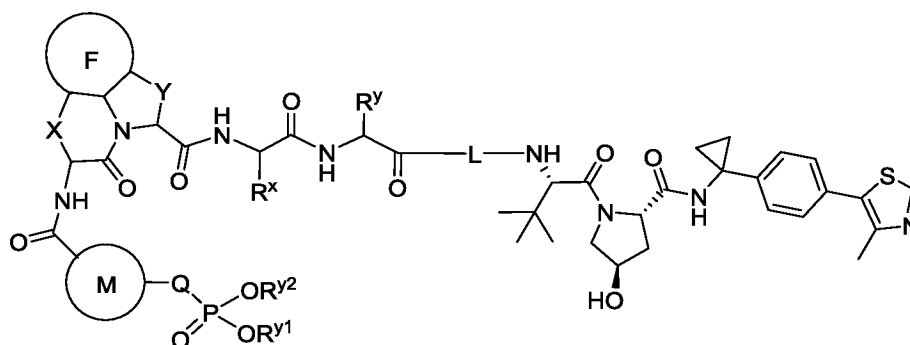
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

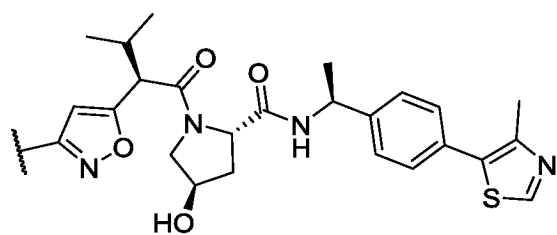
соединение формулы I-ccc-10:



I-ccc-10

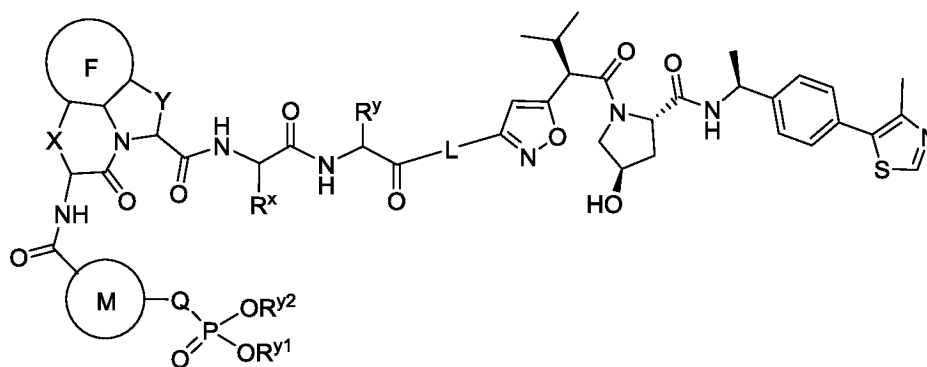
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется

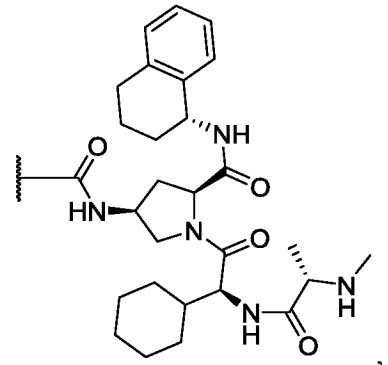
соединение формулы I-aaa-11:



I-ccc-11

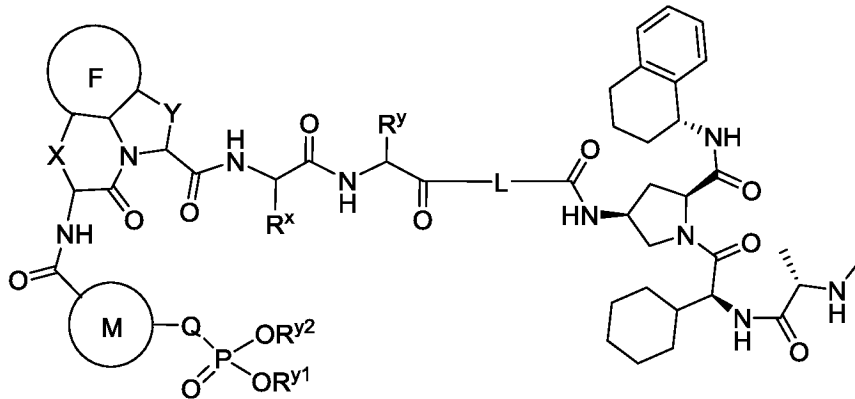
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-12:



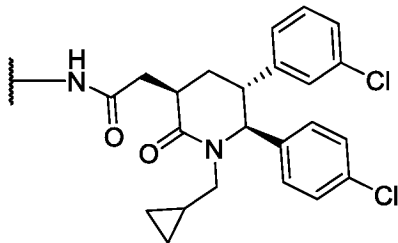
5

I-ccc-12

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

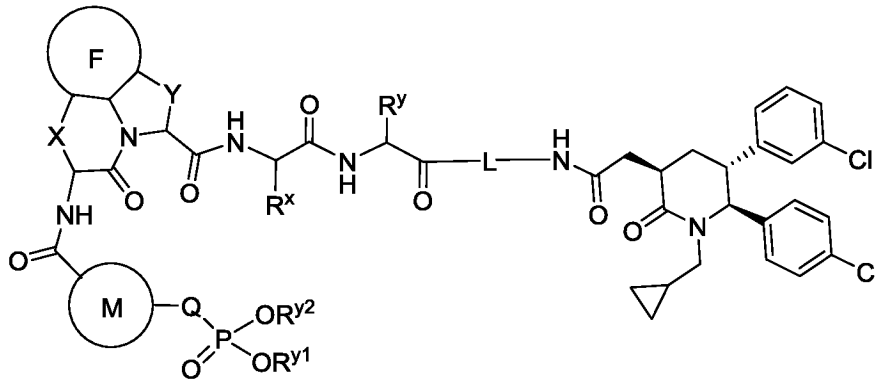
10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

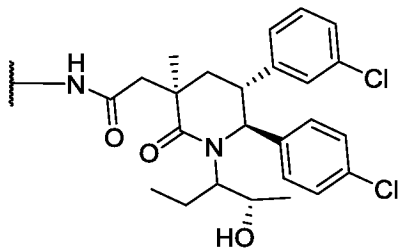
формулы I-ccc-13:



I-ccc-13

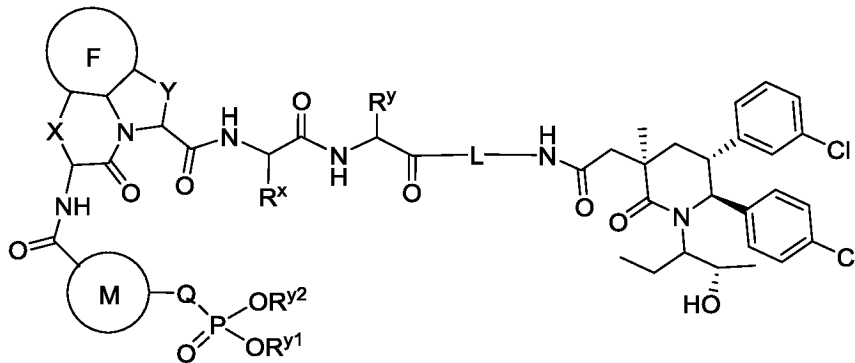
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются
5 такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает



, как это показано, при этом образуется соединение

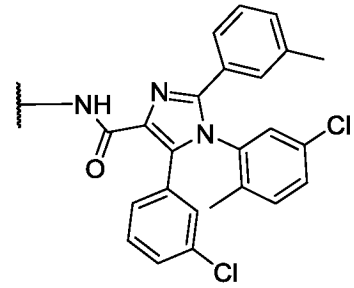
10 формулы I-ccc-14:



I-ccc-14

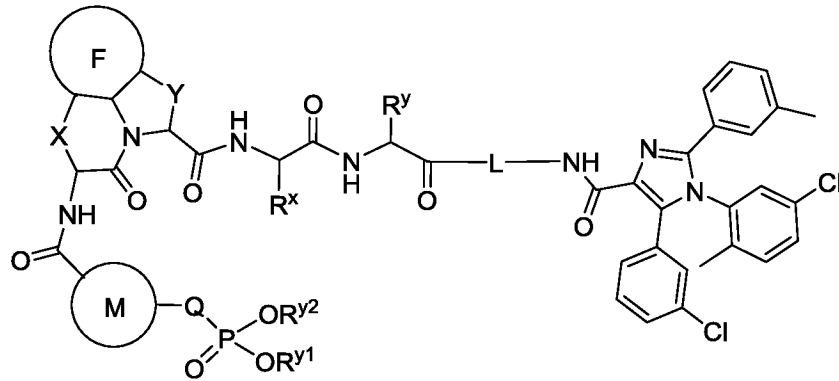
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются
15 такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-15:



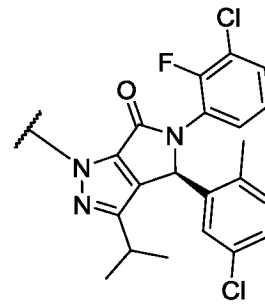
5

I-ccc-15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

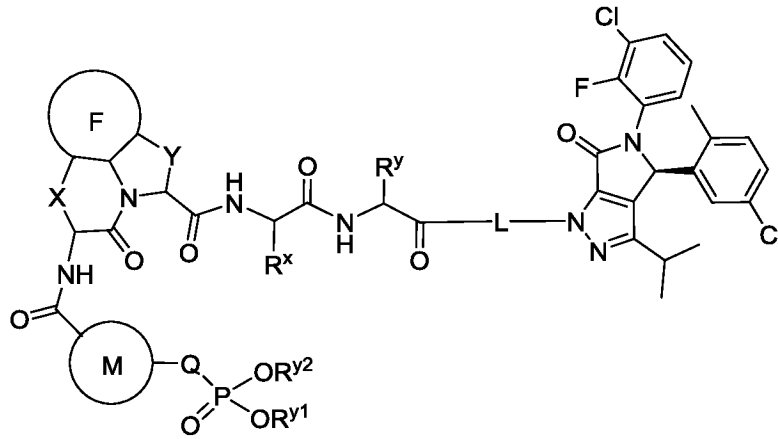
10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает

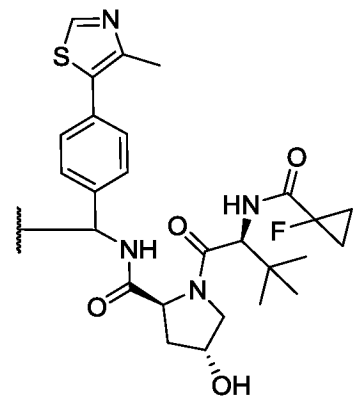
это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-16:



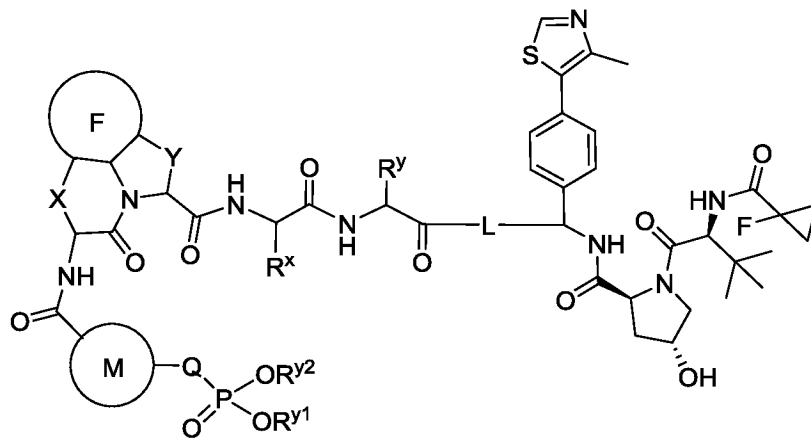
I-ccc-16

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к



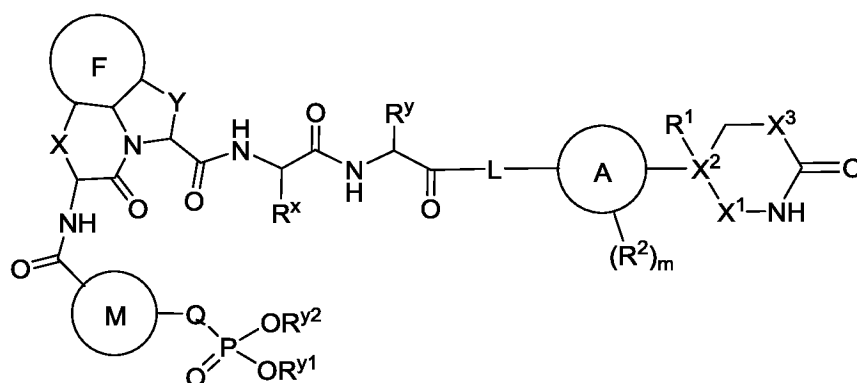
соединению формулы I-ccc, в которой DIM обозначает как это показано, при этом образуется соединение формулы I-ccc-17:



I-ccc-17

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, кольцо F, кольцо M, X, Y, R^x, R^y, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

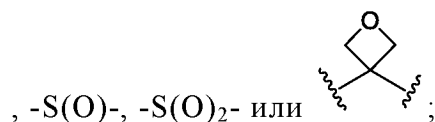
- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ddd:



I-ddd

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

- 10 X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:
ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-



X² обозначает атом углерода или атом кремния;

- 15 X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-,
-NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

R¹ обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -

P(O)(OR)₂, -P(O)NR₂OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SiR₃ или

необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

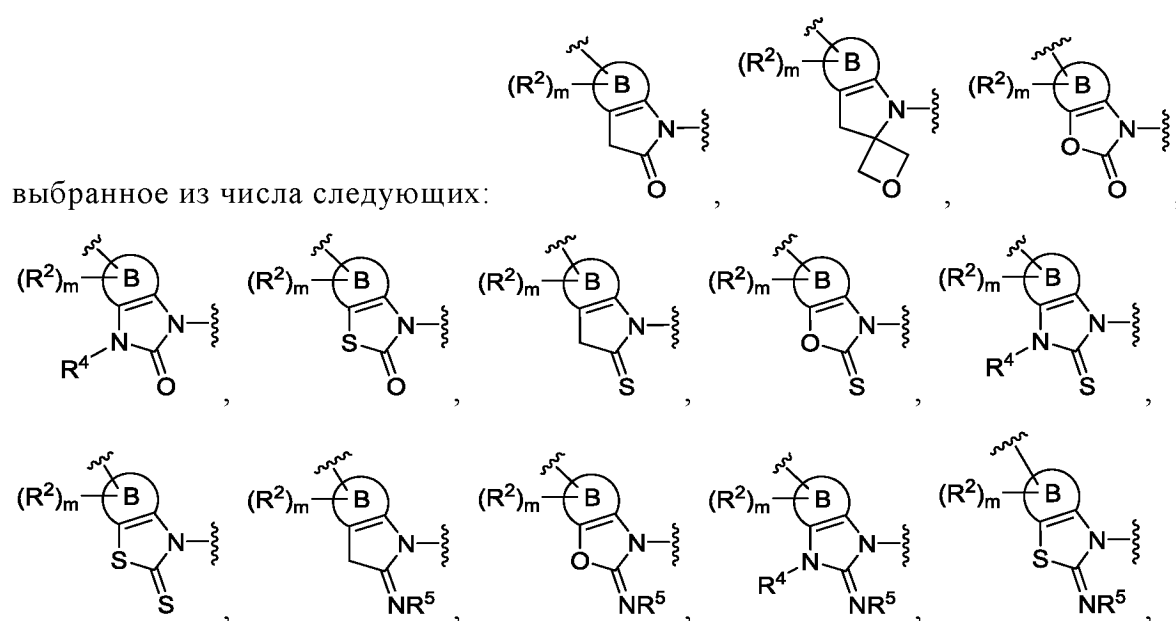
- 20 каждый R независимо обозначает водород или optionally замещенную
группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная
группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа

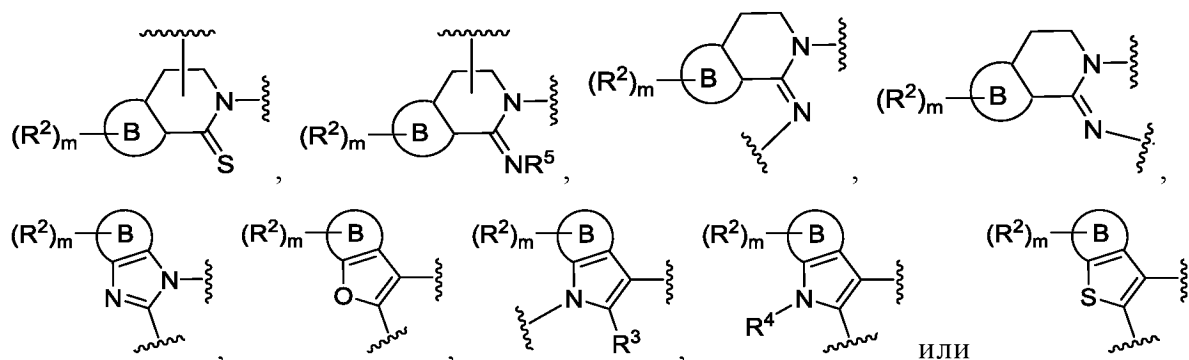
- 25 следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; каждый R^6 и R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

кольцо A представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,





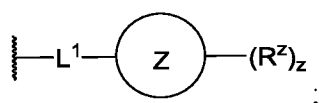
где:

- кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа
 5 следующих: бензил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
 10 следующих: азот, кислород или сера;
- R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, -OR, -NR₂ или -SR;
- каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R;
- R^5 обозначает водород, алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу или -CN;
- 15 m равен 0, 1, 2, 3 или 4;
- L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₂₀-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Су-, -О-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:
- 20 каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный бициклический ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный

5 бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

10 R^x обозначает водород, R^A , $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$;

R^y обозначает водород, R^A или  ;

L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

15 кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

20 R^z обозначает водород, R^A , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$;

z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

30 кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично

ненасыщенный карбоцикллил или гетероцикллил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

X обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где:

x равен 0, 1, 2 или;

5 Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$, где:

y равен 0, 1, 2 или;

кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный

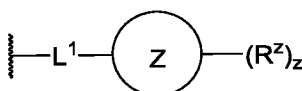
гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа

10 следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикллиленил или гетероцикллиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

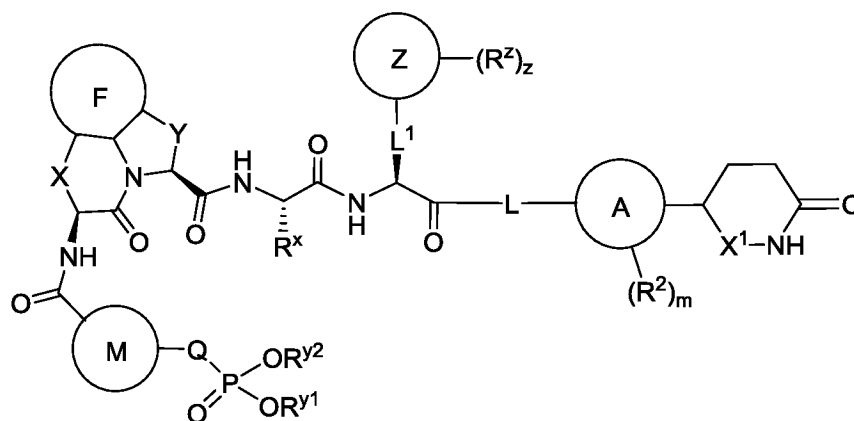
Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -
15 CR_2- , $-CF_2-$, $-CFR-$, $-C(O)-$, $-OCR_2-$ и $-C(S)-$; и

R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , $-CH_2CO_2R$ или $-CH_2OCO_2R$.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ddd, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

обозначает водород и R^y обозначает , как это показано, при

20 этом образуется соединение формулы I-ddd-1:

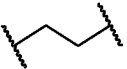


I-ddd-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , X^1 , кольцо A, кольцо F, кольцо M, кольцо Z, Q, X, Y, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по

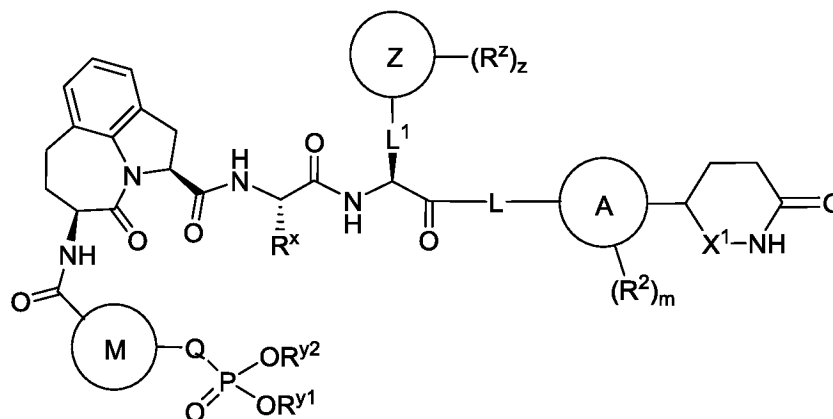
отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ddd, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

5 обозначает водород, X' обозначает , Y обозначает $-CH_2-$, кольцо F

представляет собой 6-членный арил и R_y обозначает , как

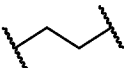
это показано, при этом образуется соединение формулы I-ddd-2:

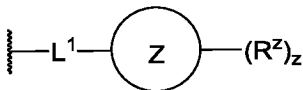


I-ddd-2

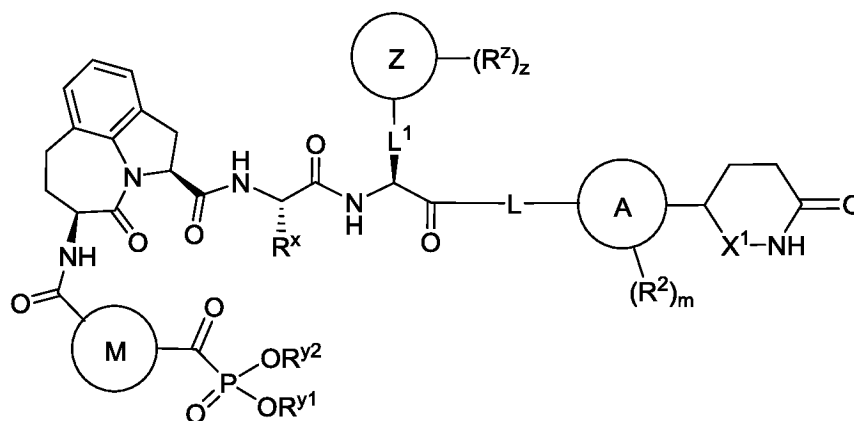
10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m , L , L^1 , X^1 , кольцо A, кольцо M, кольцо Z, Q, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ddd, в которой X^2 и X^3 обозначают атомы углерода, R^1

обозначает водород, X' обозначает , Y обозначает $-CH_2-$, кольцо F представляет собой 6-членный арил, Q обозначает $-C(O)-$ и R_y обозначает

, как это показано, при этом образуется соединение

формулы I-ddd-3:



I-ddd-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R², m, L, L¹, X¹, кольцо A, кольцо M, кольцо Z, R^x, R^{y1} и R^{y2}, по отдельности или в
5 комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа
10 следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
15 следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенную алифатическую C₁-C₆-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенное
20 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает
25 R^A обозначает -CH₂CO₂R. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает

$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}$. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^A выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое
10 кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или две группы R , присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично
15 ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R , содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

20 В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 3-7-членное
25 насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.
30 В некоторых вариантах осуществления две группы R , присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое,

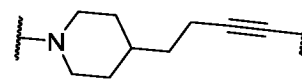
мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

5 В некоторых вариантах осуществления R выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

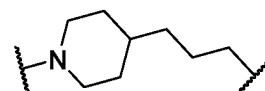
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₂₀-углеводородную цепь, где
10 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cu-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₂₀-углеводородную цепь,
15 где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cu-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-.

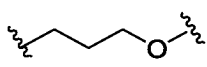
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

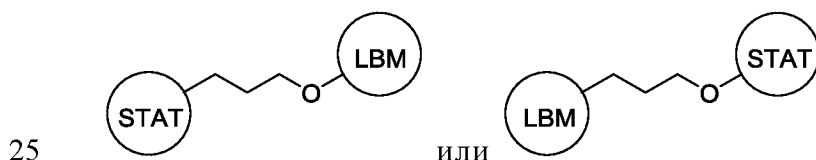


20 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Без наложения ограничений, схемой присоединения L к STAT и LBM, например, если L обозначает , может являться



Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый -Cu- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный бициклический

ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 8- 10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или

сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 

10 В некоторых вариантах осуществления -Су- выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-.

В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1-C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

25 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂ и -C(S)-.

В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -OCR₂-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CF₂-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CFR-. В

некоторых вариантах осуществления Q обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -C(S)-.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$.

В некоторых вариантах осуществления Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$. В некоторых вариантах осуществления Y обозначает $-CH_2-$

10 . В некоторых вариантах осуществления Y обозначает .

15 В некоторых вариантах осуществления Y выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

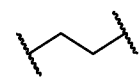
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, y равен 0, 1, 2 или.

В некоторых вариантах осуществления y равен 0. В некоторых вариантах осуществления y равен 1. В некоторых вариантах осуществления y равен 2. В некоторых вариантах осуществления y равен 3.

В некоторых вариантах осуществления y выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$.

В некоторых вариантах осуществления X обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$. В некоторых вариантах осуществления X обозначает



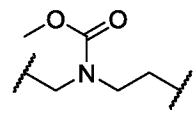
25 В некоторых вариантах осуществления X выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

30 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X' обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в X', необязательно заменены двухвалентной группой, выбранной из числа следующих: -NR-, -N(COR)-, -N(CO₂R)-, -N(SO₂R)-, -N(CONR₂)- и -N(SO₂NR₂)-.

В некоторых вариантах осуществления X' обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в X' , необязательно заменены двухвалентной группой, выбранной из числа следующих: $-NR-$, $-N(COR)-$, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$ и $-N(SO_2NR_2)-$.

5 В некоторых вариантах осуществления X' обозначает  . В

некоторых вариантах осуществления X' обозначает



В некоторых вариантах осуществления X' выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

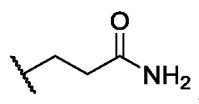
10 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, x равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления x равен 0. В некоторых вариантах осуществления x равен 1. В некоторых вариантах осуществления x равен 2. В некоторых вариантах осуществления x равен 3. В некоторых вариантах осуществления x равен 4. В некоторых вариантах осуществления x равен 5.

15 В некоторых вариантах осуществления x выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^x обозначает водород, R^A , $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$.

20 В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$. В некоторых вариантах

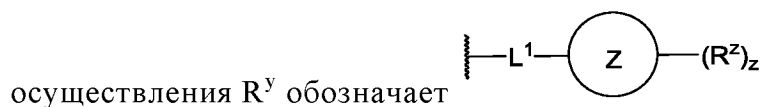
осуществления R^x обозначает .

25 В некоторых вариантах осуществления R^x выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^y

обозначает водород, R^A или .

В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает R^A . В некоторых вариантах

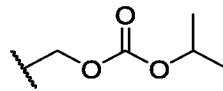


5 В некоторых вариантах осуществления R^y выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , $-CH_2CO_2R$ или $-CH_2OCO_2R$.

10 В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает $-CH_2CO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает $-CH_2OCO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает $-CH_2CO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает $-CH_2OCO_2R$. В

15 некоторых вариантах осуществления R^x обозначает . В некоторых

вариантах осуществления R^x обозначает .

В некоторых вариантах осуществления R^{y1} и R^{y2} выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо М представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4

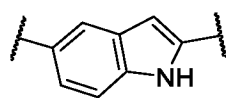
25 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

[00467] В некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой необязательно замещенный нафтиленил. В

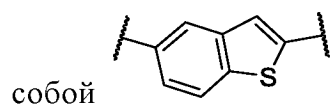
некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой
необязательно замещенный 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4
гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или
сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой

5
необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный или частично
ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо
М представляет собой необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный
или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома,
независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В

10
некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет



собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо М выбрано из числа
указанных в приведенной ниже таблице 1.

15
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо Z
представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-
10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из
числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или
частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4
20
гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или
сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Z представляет собой фенил.
В некоторых вариантах осуществления кольцо Z представляет собой нафтил. В
некоторых вариантах осуществления кольцо Z представляет собой 5-10-членный
25
гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления
кольцо Z представляет собой 5-11-членный насыщенный или частично
ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома,
независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В
30
некоторых вариантах осуществления кольцо Z представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Z выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^Z обозначает водород, R^A , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$.

В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-S(O)R$, $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-C(O)NROR$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-CR_2NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-CR_2NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NRC(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NRS(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z обозначает $-NRP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^Z

обозначает $-NRP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает $-NRP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает $-NRS(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^z обозначает фтор.

5 В некоторых вариантах осуществления R^z выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, z равен 0, 1, 2, 3 или 4.

10 В некоторых вариантах осуществления z равен 0. В некоторых вариантах осуществления z равен 1. В некоторых вариантах осуществления z равен 2. В некоторых вариантах осуществления z равен 3. В некоторых вариантах осуществления z равен 4.

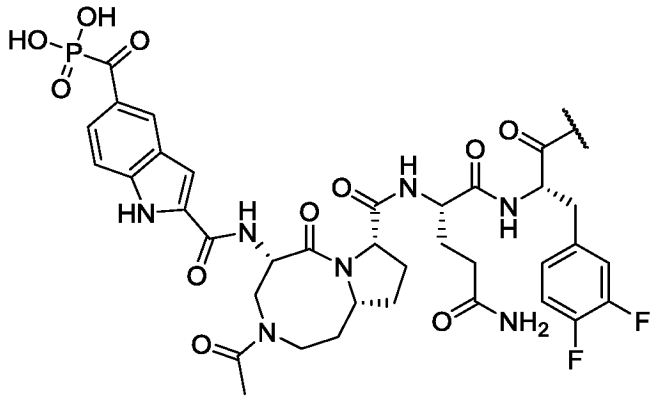
В некоторых вариантах осуществления z выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

15 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо
20 выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

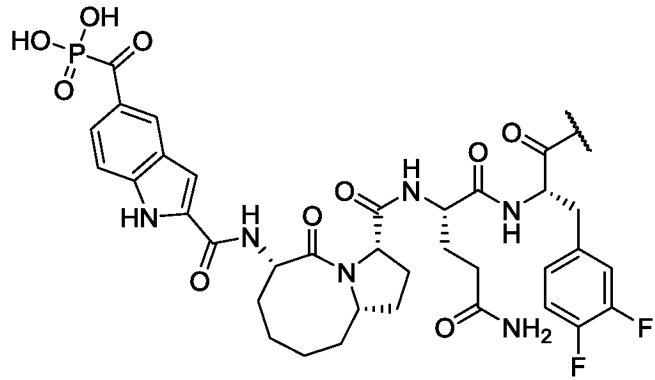
В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из
25 числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления
30 кольцо F представляет собой 6-членный арил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо F выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



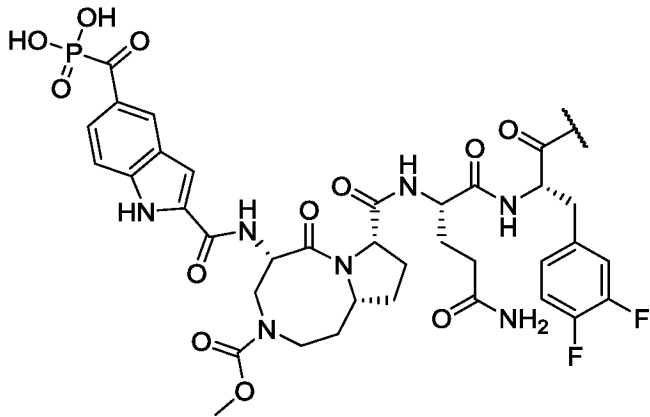
. В некоторых вариантах



. В

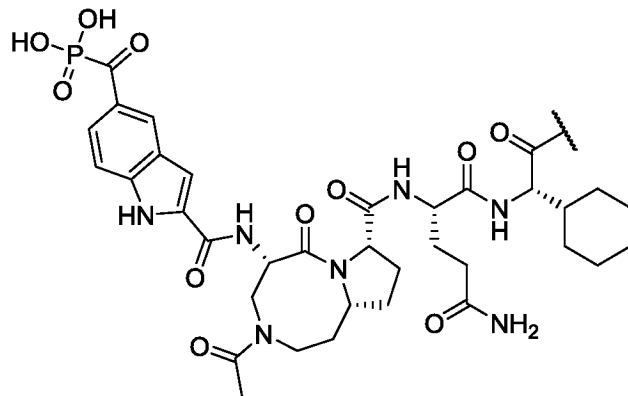
осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



5

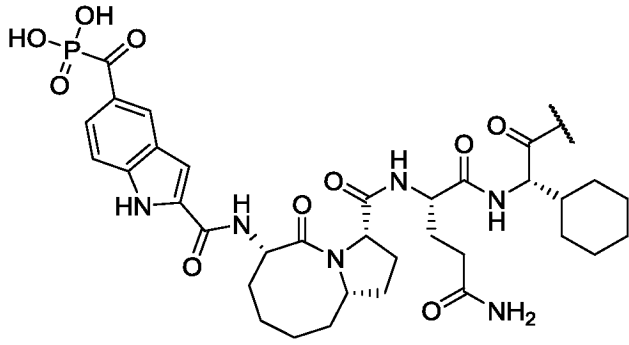
. В некоторых вариантах



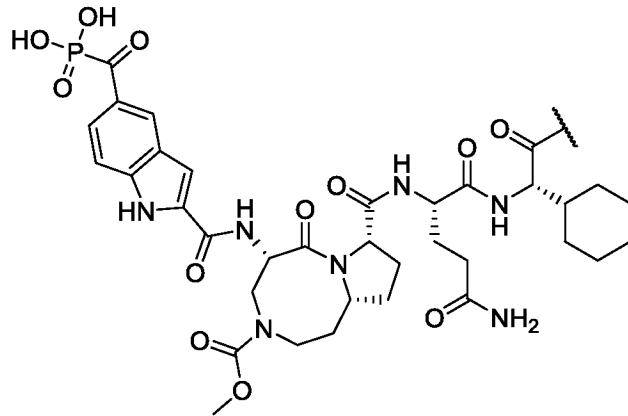
. В

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



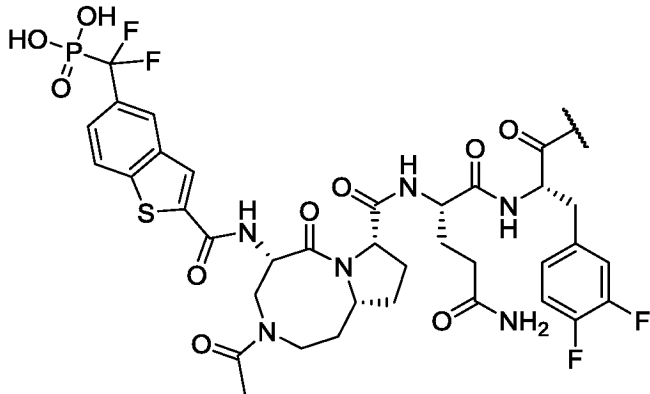
. В некоторых вариантах



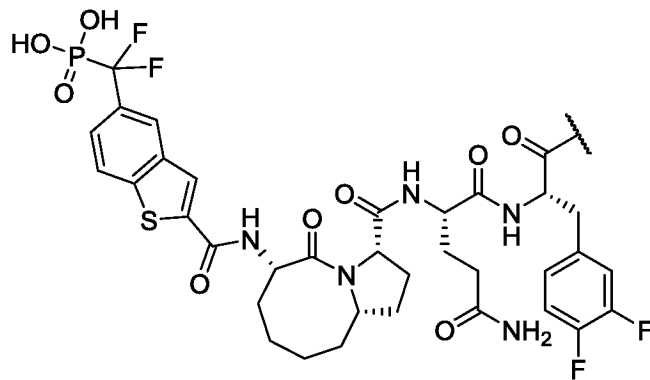
. В

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



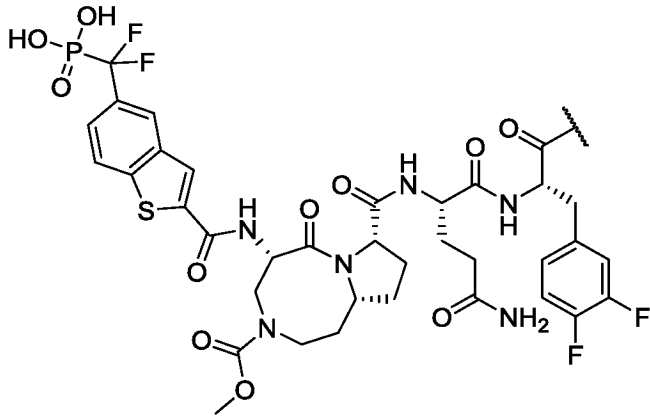
. В некоторых вариантах



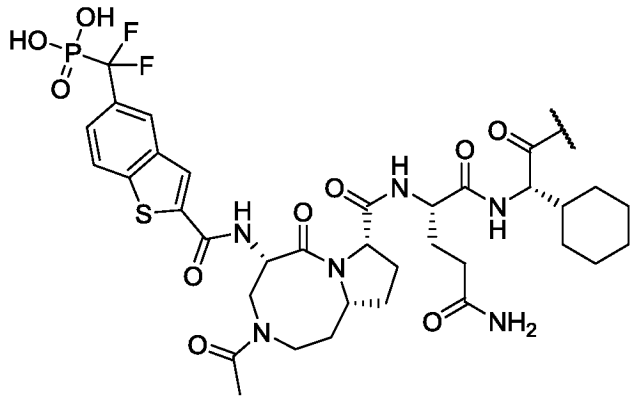
. В

5 осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



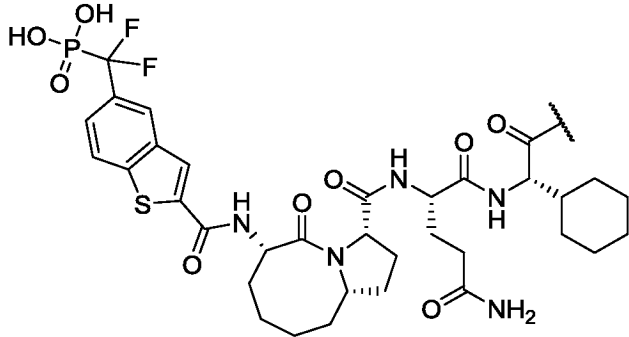
. В некоторых вариантах



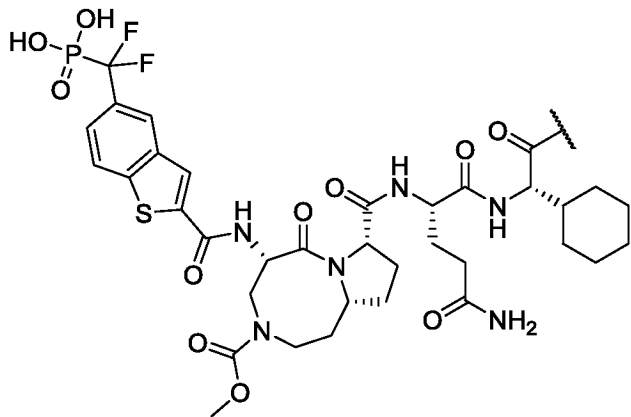
осуществления STAT обозначает

. В

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает



. В некоторых вариантах



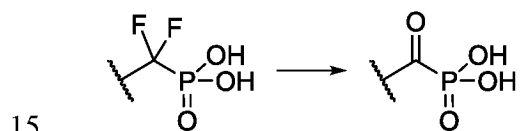
5 осуществления STAT обозначает

. В

некоторых вариантах осуществления STAT выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Если не ограничиваться какими-либо конкретными теоретическими соображениями, то следует отметить, что пролекарства соединений формулы I входят в объем настоящего изобретения. Хорошо известно, что концепцию пролекарства, когда соединение превращают в форму, подходящую для приготовления препарата и/или введения, и затем происходит высвобождение лекарственного средства *in vivo*, успешно использовали для временного (например, биологически обратимого) изменения физико-химических характеристик соединения (см. публикацию Н. Bundgaard, Ed., "Design of Prodrugs", Elsevier, Amsterdam, (1985); R. B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, San Diego, chapter 8, (1992); K. M. Hillgren et al., Med. Res. Rev., 15, 83 (1995)).

Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что дифторфосфонатный фрагмент, описанный выше, можно превратить *in vivo* в кетофосфонатный фрагмент, например,

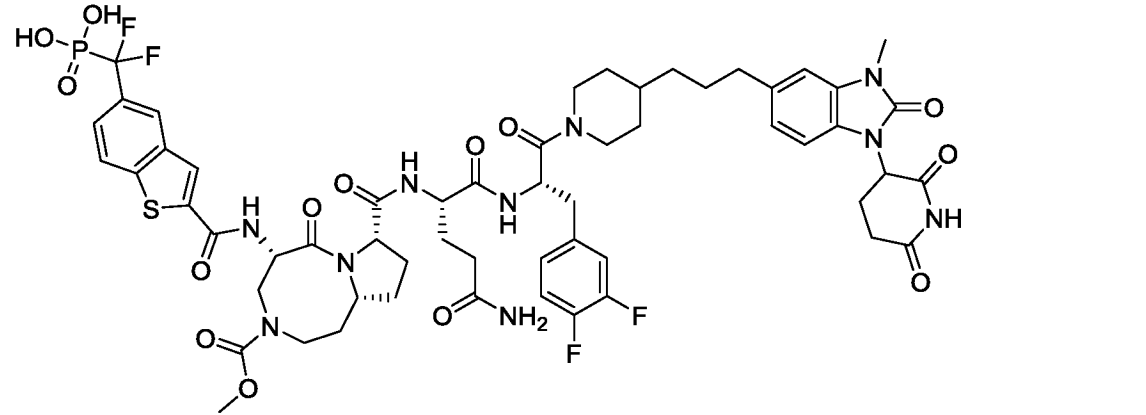
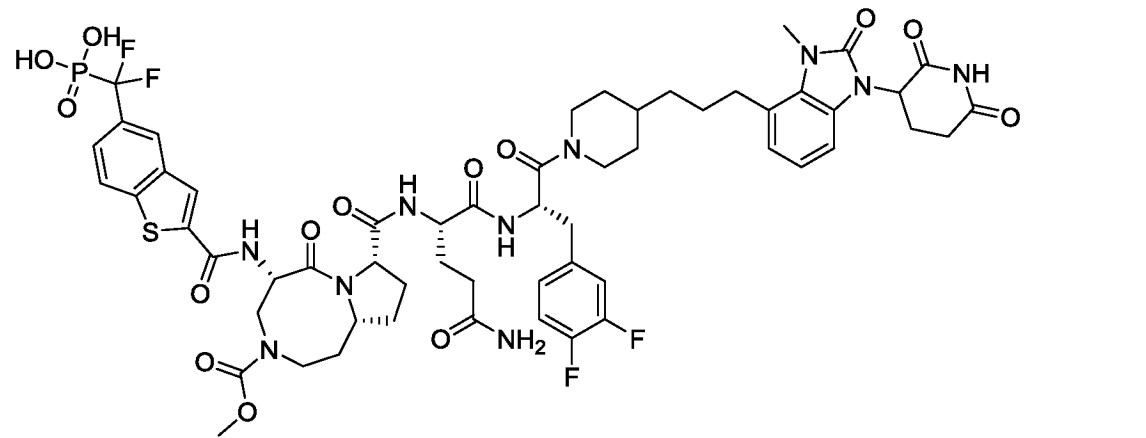
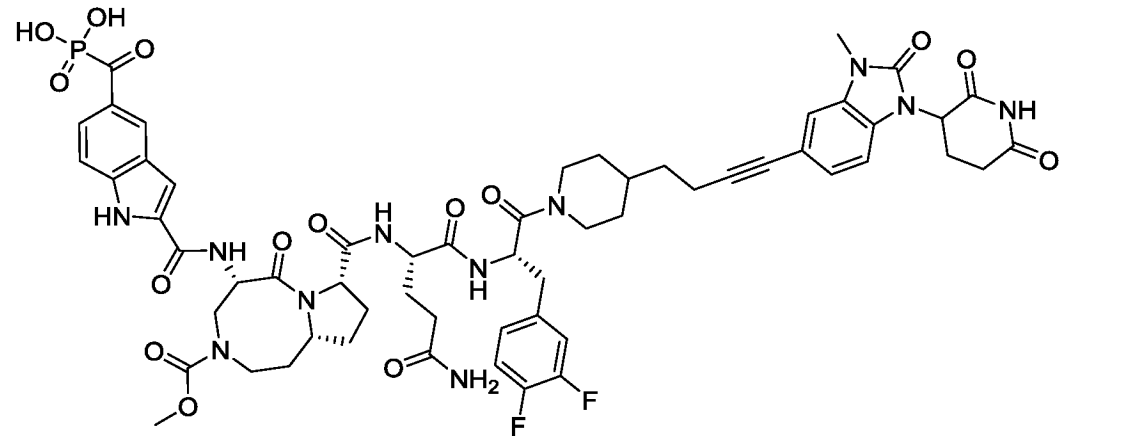
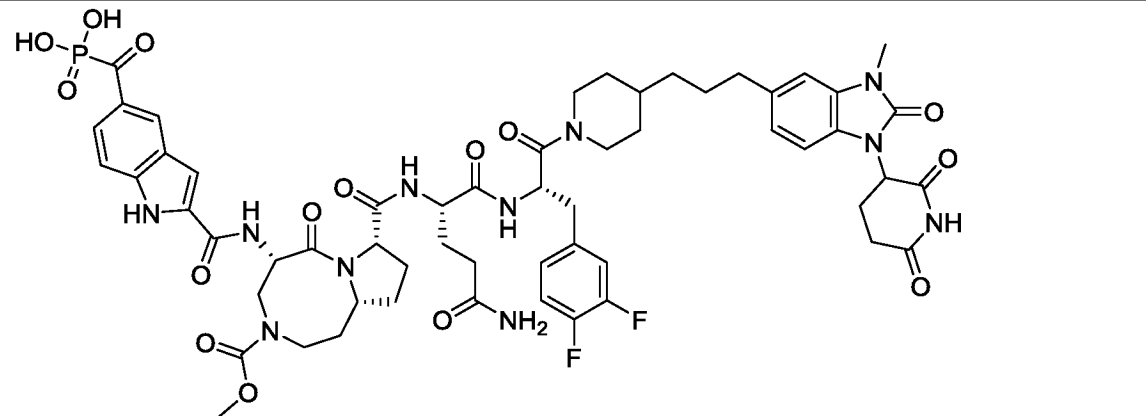


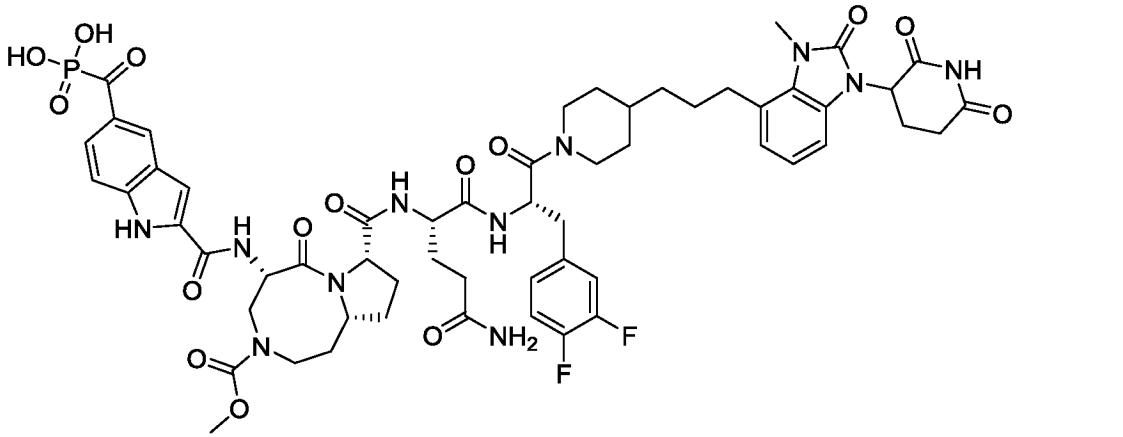
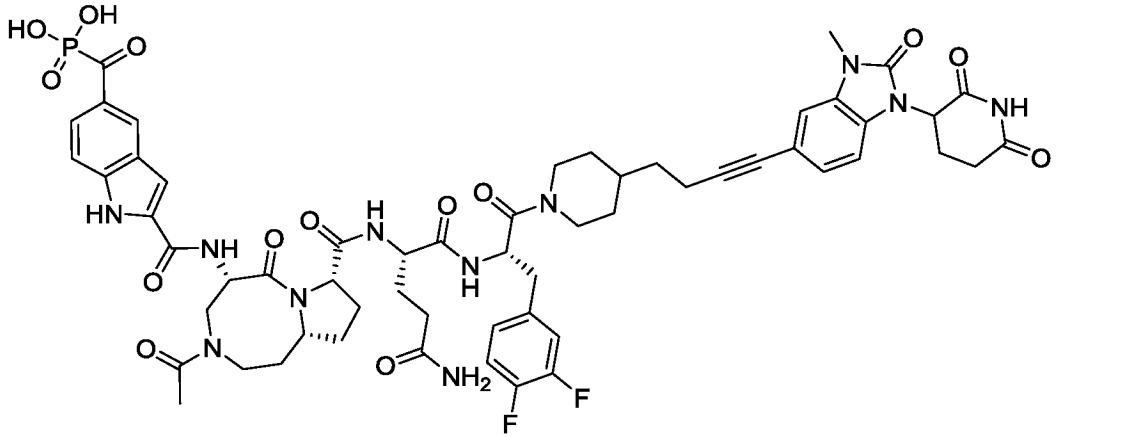
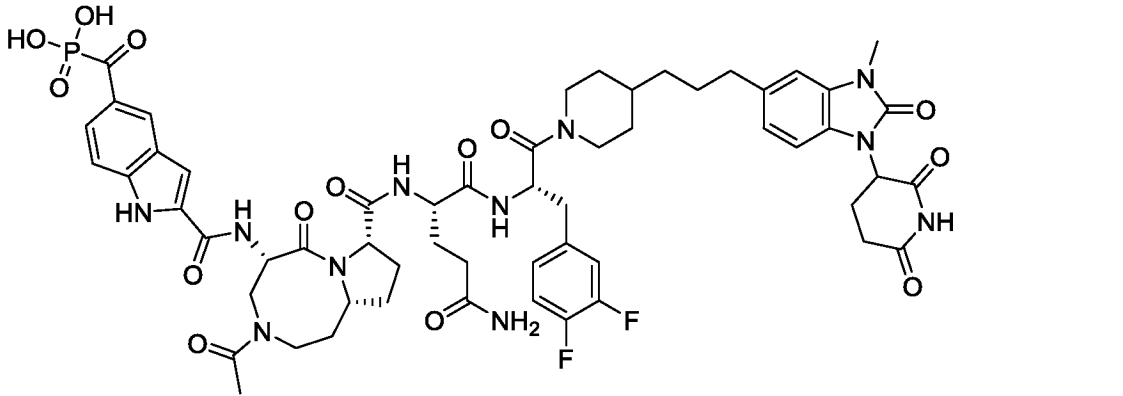
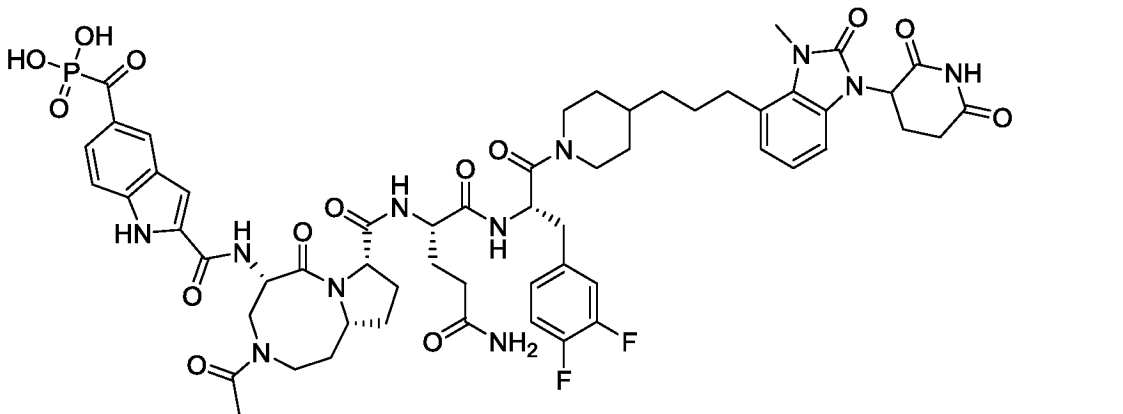
Типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, указаны в приведенной ниже в таблице 1.

Таблица 1. Типичные соединения

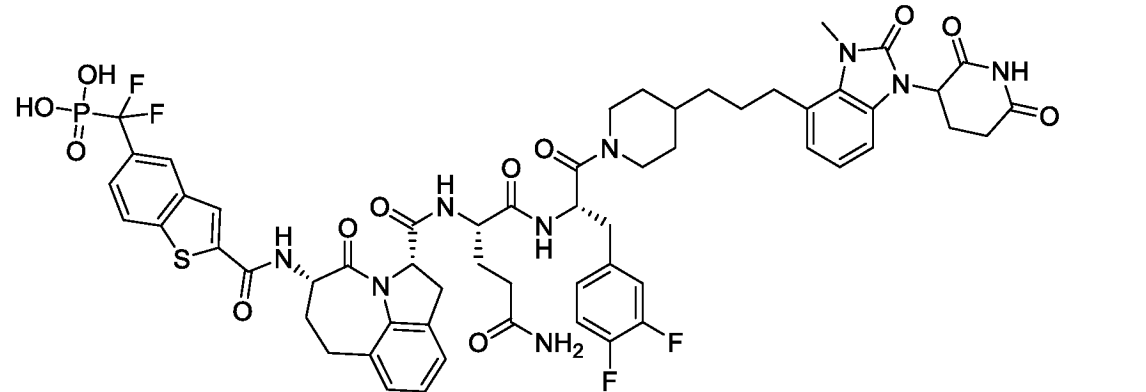
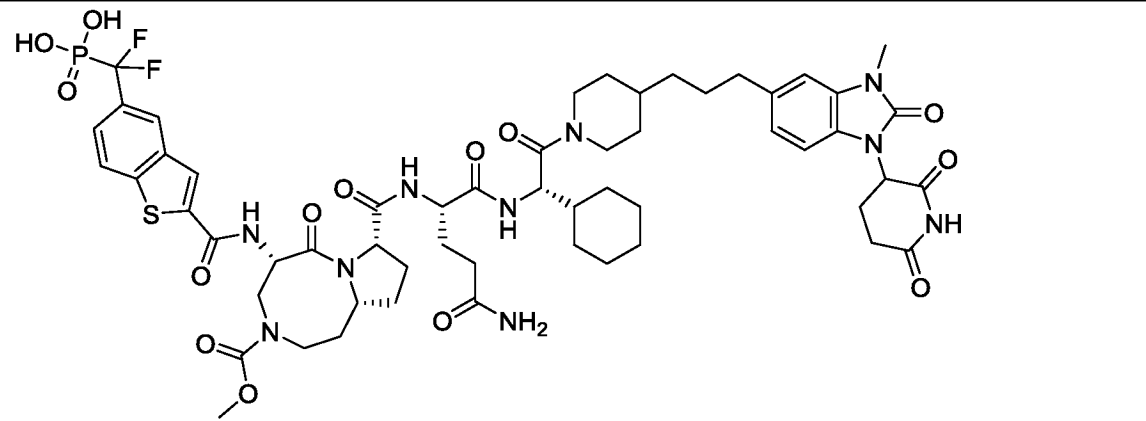
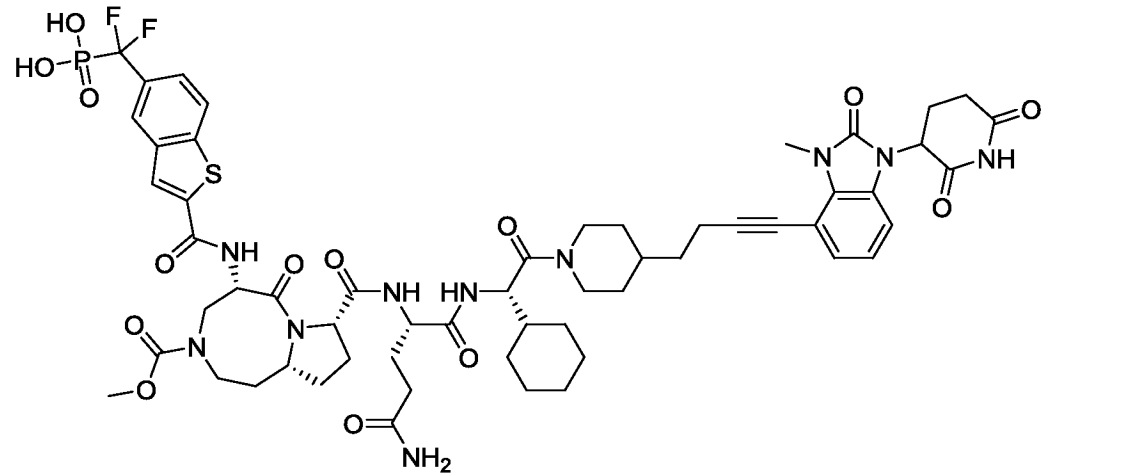
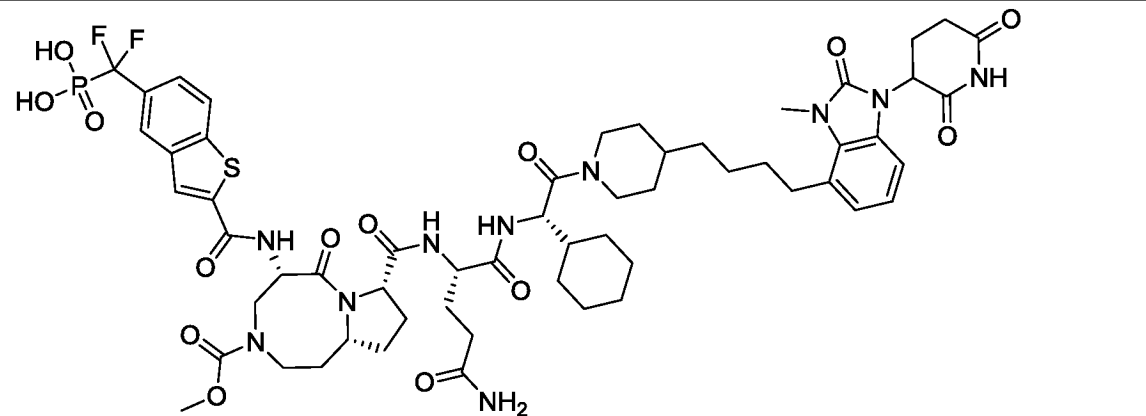
20

I-№	Структура
I-1	

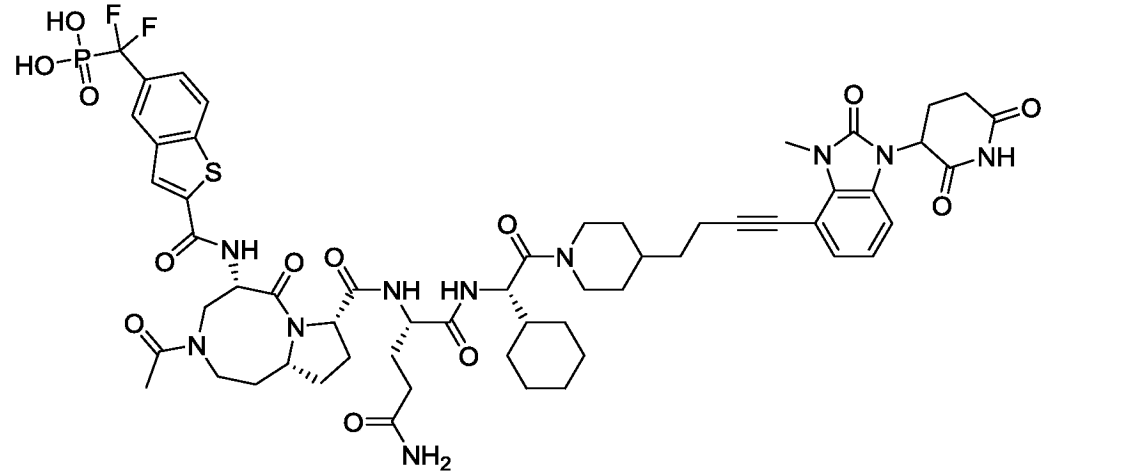
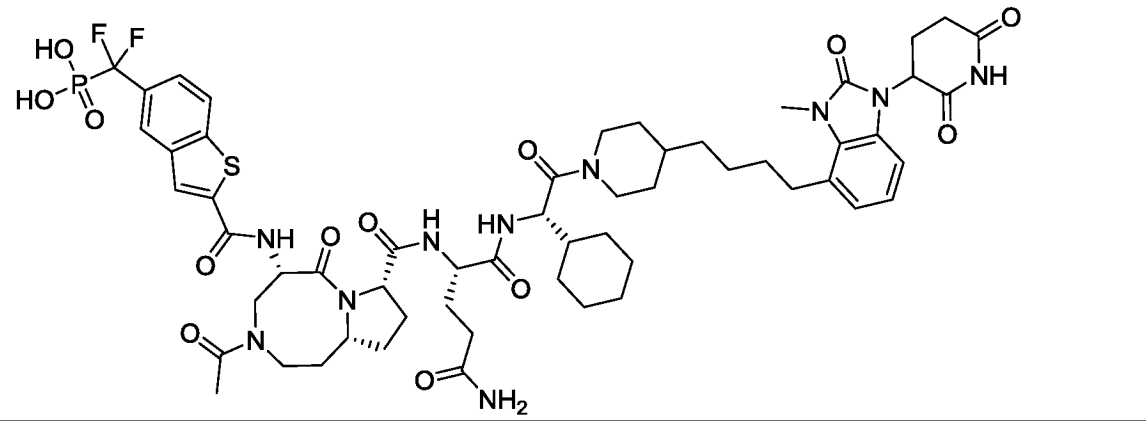
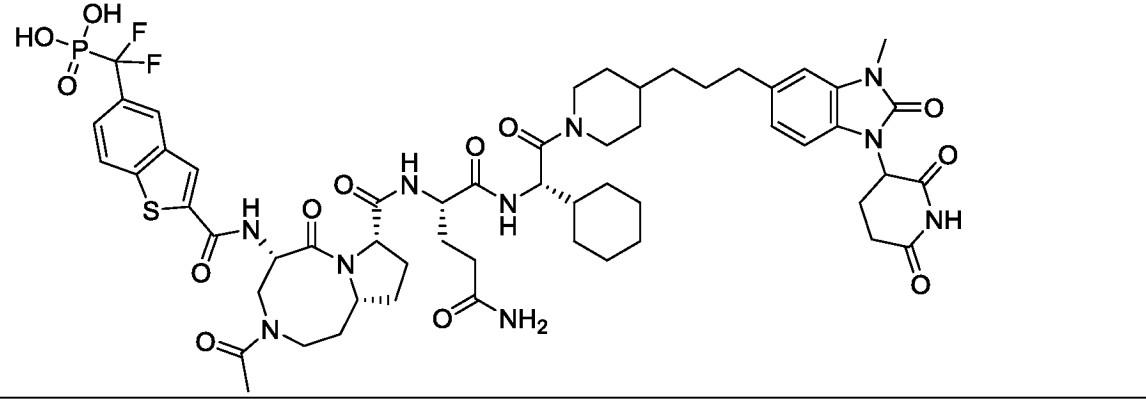
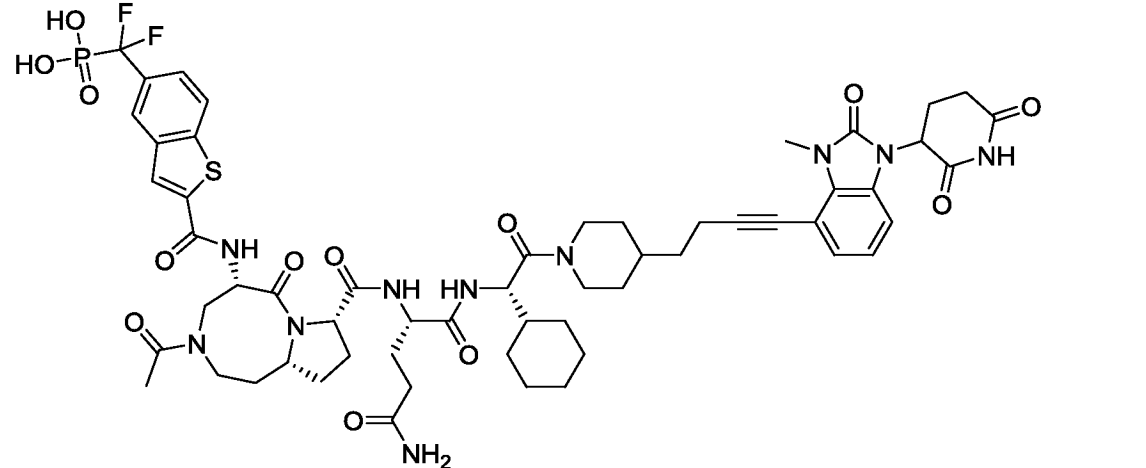
I-№	Структура
I-2	 <p>Chemical structure I-2: A complex molecule featuring a thienothiopyran core with a phosphonic acid group, a piperidine ring, a 2,4-difluorophenyl group, and a 1-methyl-5-pyrrolidone ring.</p>
I-3	 <p>Chemical structure I-3: Similar to I-2, but with a different substitution pattern on the piperidine ring.</p>
I-4	 <p>Chemical structure I-4: Similar to I-2, but with a different substitution pattern on the piperidine ring and a different core structure.</p>
I-5	 <p>Chemical structure I-5: Similar to I-2, but with a different substitution pattern on the piperidine ring.</p>

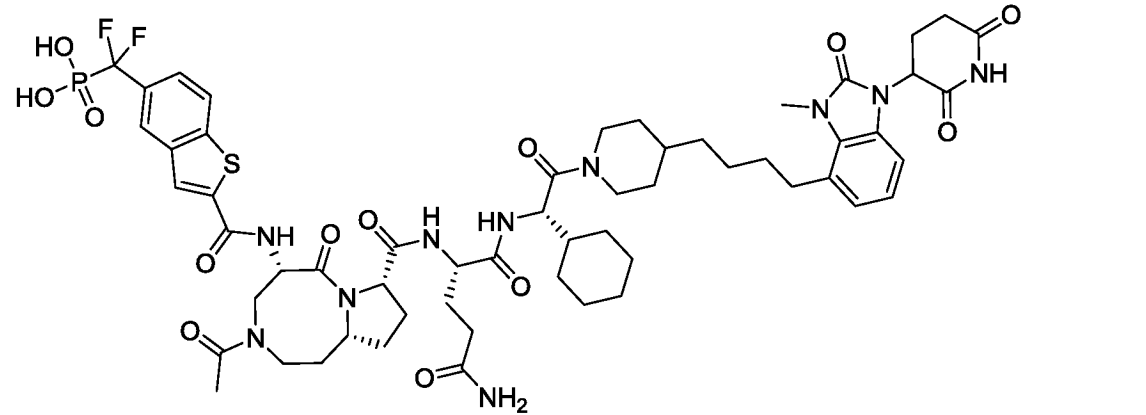
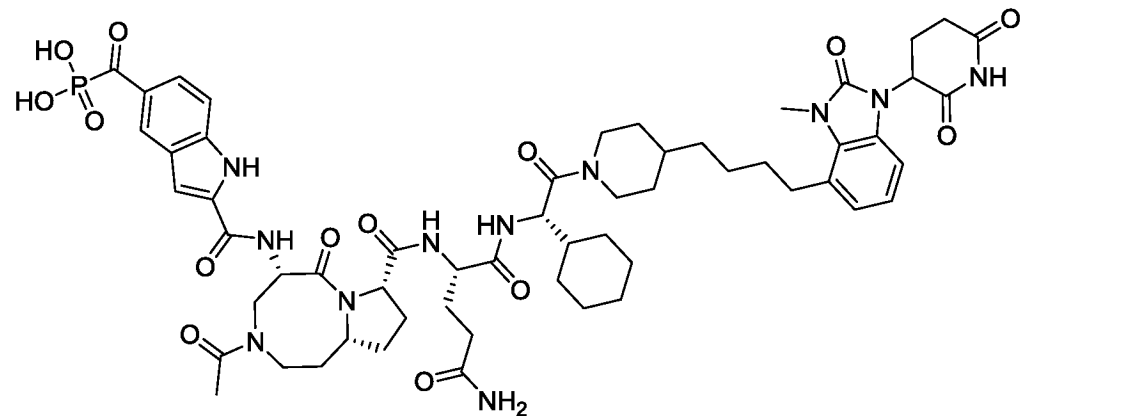
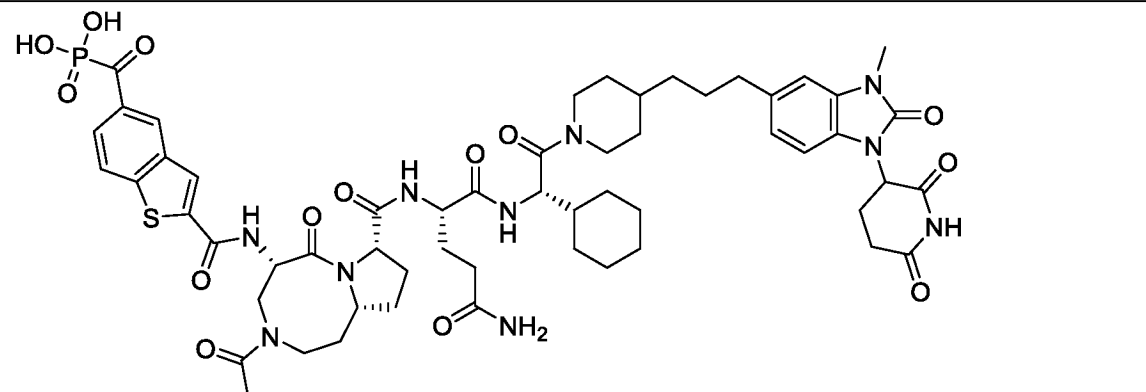
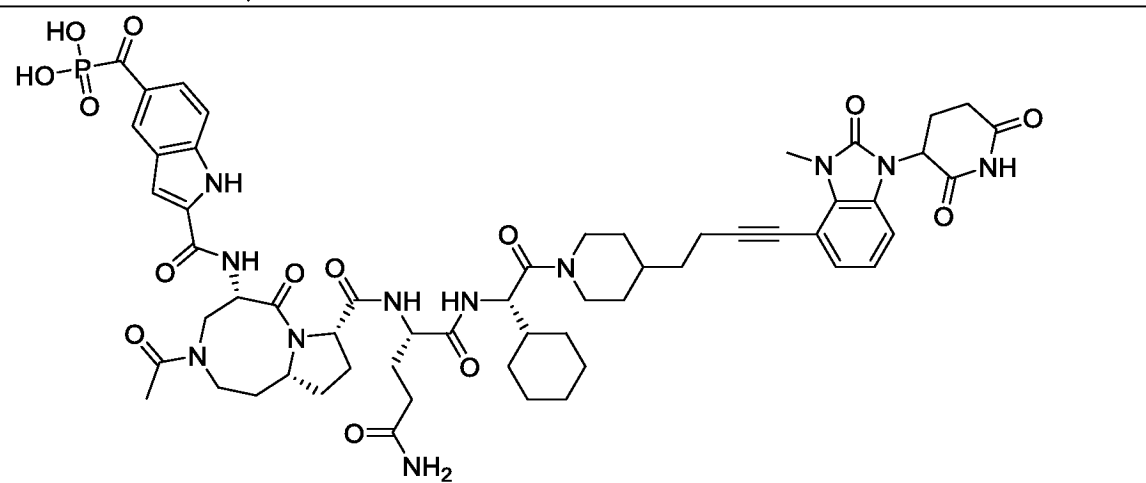
I-№	Структура
I-6	 <p>Chemical structure I-6: A complex molecule featuring a phosphonic acid group, an indole ring, a piperazine ring, a piperidine ring, a 2,4-difluorophenyl group, and a 1-methyl-5-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzimidazole ring system.</p>
I-7	 <p>Chemical structure I-7: A complex molecule featuring a phosphonic acid group, an indole ring, a piperazine ring, a piperidine ring, a 2,4-difluorophenyl group, and a 1-methyl-5-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzimidazole ring system.</p>
I-8	 <p>Chemical structure I-8: A complex molecule featuring a phosphonic acid group, an indole ring, a piperazine ring, a piperidine ring, a 2,4-difluorophenyl group, and a 1-methyl-5-(4-(piperidin-1-yl)butyl)benzimidazole ring system.</p>
I-9	 <p>Chemical structure I-9: A complex molecule featuring a phosphonic acid group, an indole ring, a piperazine ring, a piperidine ring, a 2,4-difluorophenyl group, and a 1-methyl-5-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzimidazole ring system.</p>

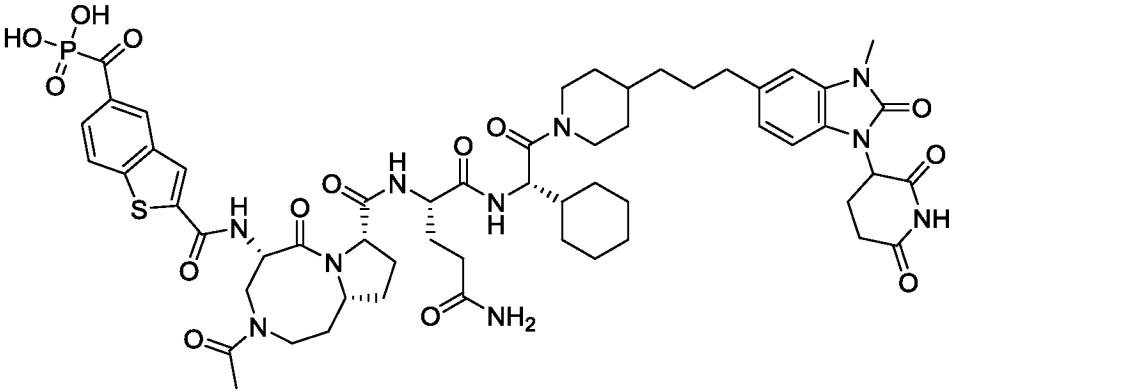
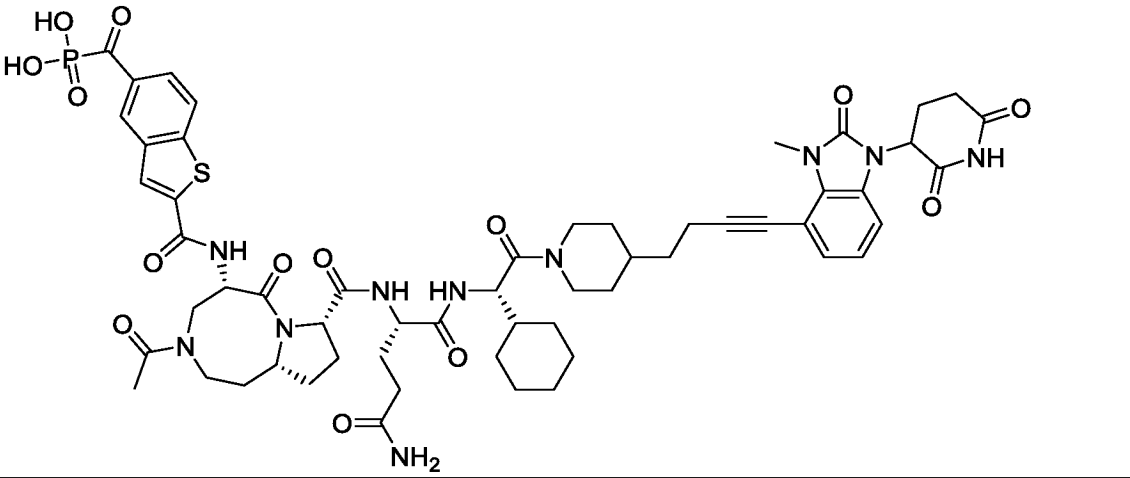
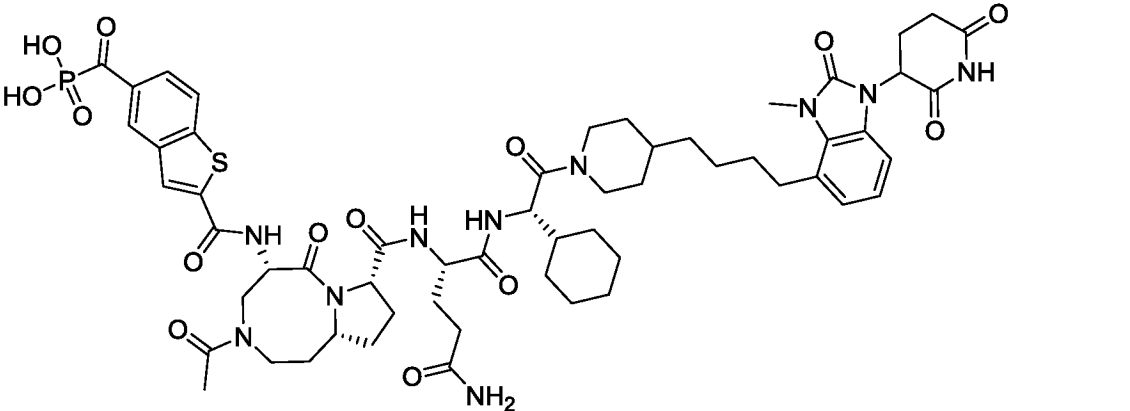
I-№	Структура
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

I-№	Структура
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

I-№	Структура
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

I-№	Структура
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

I-№	Структура
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

I-№	Структура
I-30	
I-31	
I-32	

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному в приведенной выше таблице 1, или к его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному в приведенной выше таблице 1, находящемуся в виде диаммониевой соли.

4. Общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить или выделить с использованием методик синтеза и/или полусинтетических процедур, известных специалистам в данной области техники, как использующиеся для получения аналогичных соединений, и с использованием методик, подробно описанных в примерах, приведенных в настоящем изобретении.

Если на приведенных ниже схемах указана определенная защитная группа, отщепляющаяся группа или условия проведения превращения, то для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что другие защитные группы, отщепляющиеся группы или условия проведения превращения также являются подходящими и они входят в объем настоящего изобретения. Такие группы и условия проведения превращений подробно описаны в публикациях *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении выражение "защитная группа атома кислорода" включает, например, защитные группы карбонильной группы, защитные группы гидроксигруппы и т. п. Защитные группы гидроксигруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Примеры подходящих защитных групп гидроксигруппы включают, но не ограничиваются только ими, группы сложных эфиров, простых аллиловых эфиров, простых эфиров, простых силиловых эфиров, простых алкиловых эфиров, простых арилалкиловых эфиров и простых алкоксиалкиловых эфиров. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-

оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил.

5 Примеры таких простых силиловых эфиров включают простые триметилсилиловые, триэтилсилиловые, трет-бутилдиметилсилиловые, трет-бутилдифенилсилиловые, триизопропилсилиловые и другие триалкилсилиловые эфиры. Простые алкиловые эфиры включают простые метиловые, бензиловые, п-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, трет-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые эфиры или их производные. Простые алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как простые метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые эфиры. Примеры простых арилалкиловых эфиров

10

15

включают простые бензиловые, п-метоксибензиловые (ПМБ), 3,4-диметоксибензиловые, О-нитробензиловые, п-нитробензиловые, п-галогенбензиловые, 2,6-дихлорбензиловые, п-цианобензиловые и 2- и 4-пиколиловые эфиры.

Защитные группы аминогруппы хорошо известны в данной области

20

техники и включают подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Подходящие защитные группы аминогруппы включают, но не

25

ограничиваются только ими, арилалкиламинами, карбаматы, циклические имиды, аллиламинами, амиды и т. п. Примеры таких групп включают трет-

бутилоксикарбонил (BOC), этоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (CBZ), аллил, фталиимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил,

30

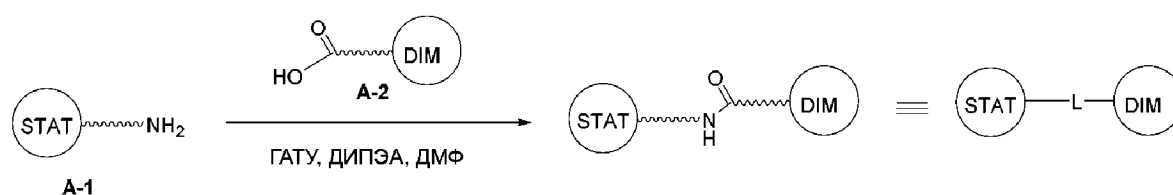
бензоил и т. п.

Если на приведенных ниже схемах получено конечное средство, обеспечивающее разложение, содержащее фрагмент DIM-свободный амин, то, хотя это не показано, но обычно очевидно и хорошо известно специалистам с

общей подготовкой в данной области техники, реакционную способность указанного свободного амина можно маскировать путем использования подходящей защитной группы аминоргруппы, которую затем можно удалить *in situ* или во время проведения отдельной стадии синтеза с получением конечного продукта, обеспечивающего разложение.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 1, приведенной ниже:

Схема 1: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



[00492] Как показано на схеме 1, приведенной выше, амин А-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой А-2 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин), в ДМФ (N,N-диметилформаид) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминоргруппой соединения А-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения А-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими ДЦК (дициклогексилкарбодиимид), ДИК (N,N-димизопропилкарбодиимид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид), HBTU (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат), HCTU (N-[(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)(диметиламино)метил]-N-метилуронийгексафторфосфат-N-оксид), RuAOP (7-азабензотриазол-1-ил-N-окси-трис(пирролидино)фосфонийгексафторфосфат), RuBOP (бромтриспирролидинофосфонийгексафторфосфат), BOP (бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)-фосфонийгексафторфосфат), BOP-Cl, DEPBT (3-

15

20

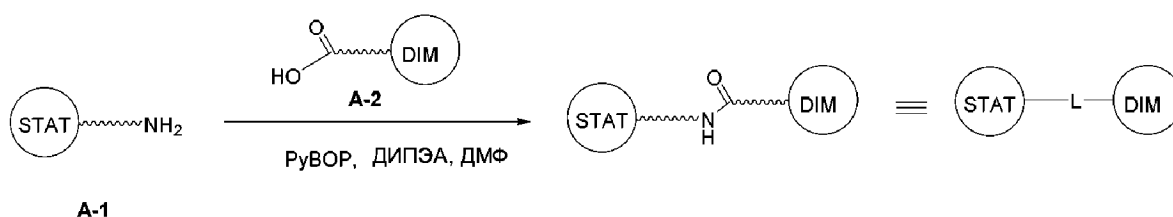
25

30

(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он), ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид), ТАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), ТВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), ТНТУ (2-(1,3-диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метанизоиндол-2(3H)-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат), ТОТУ (О-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N₂,N₂-тетраметилуронийтетрафторборат), ТРТУ (О-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), ТСТУ (N-[(диметиламино)[(2,5-диоксо-1-пирролидинил)окси]метиле]N-метилэтанаминийтетрафторборат) или ТДВТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)уронийтетрафторборат).

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 2, приведенной ниже:

Схема 2: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



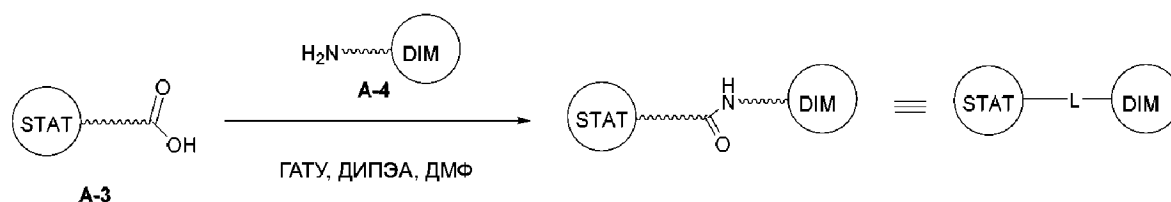
[00494] Как показано на схеме 2, приведенной выше, амин А-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой А-2 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ, с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между СТАТ и концевой аминогруппой соединения А-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения А-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, НВТУ,

НСТУ, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBt, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 3,

5 приведенной ниже:

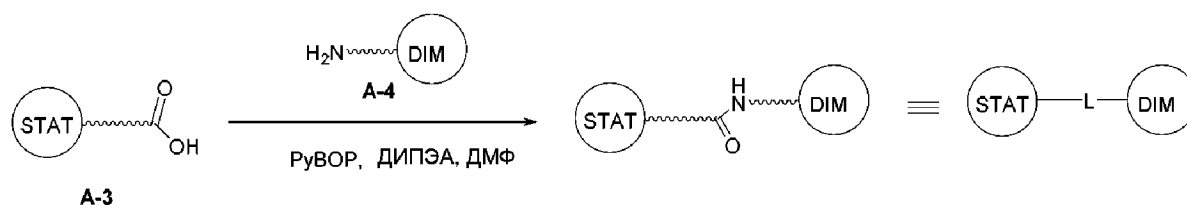
Схема 3: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



[00496] Как показано на схеме 3, приведенной выше, кислоту А-3 вводят в реакцию сочетания с амином А-4 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~~~, означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой карбоксигруппой соединения А-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, НСТУ, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBt, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

20 В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 4, приведенной ниже:

Схема 4: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

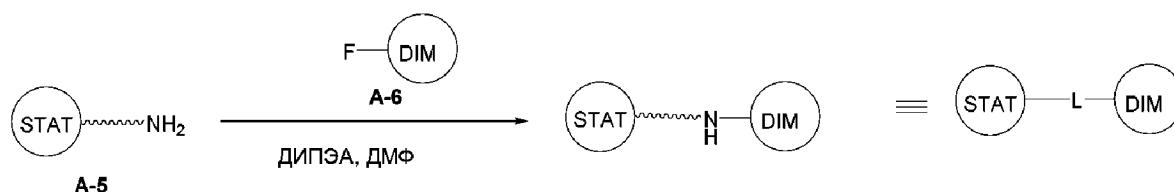


25 [00498] Как показано на схеме 4, приведенной выше, кислоту А-3 вводят в реакцию сочетания с амином А-4 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения,

предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой карбоксигруппой соединения А-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, ТЗР, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 5, приведенной ниже:

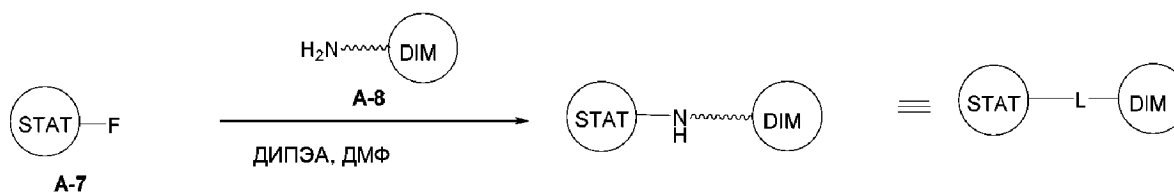
Схема 5: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



Как показано на схеме 5, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr (ароматическое нуклеофильное замещение) фторида А-6 амином А-5 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминогруппой соединения А-5.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 6, приведенной ниже:

Схема 6: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



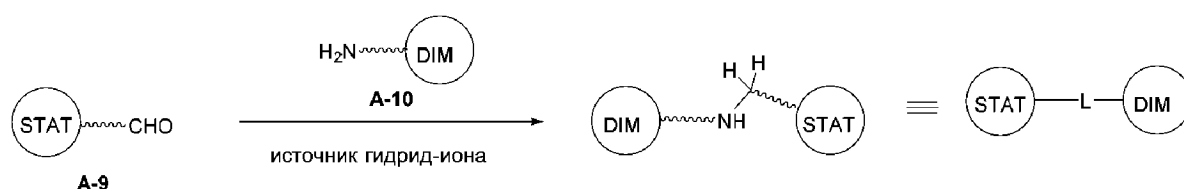
[00502] Как показано на схеме 6, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr фторида А-7 амином А-8 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой

5

аминогруппой соединения А-8.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 7, приведенной ниже:

10 Схема 7: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



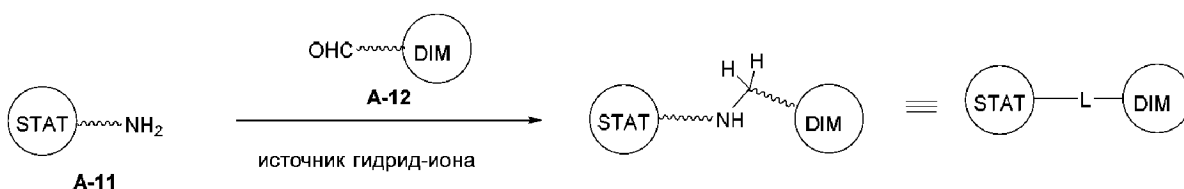
[00504] Как показано на схеме 7, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида А-9 амином А-10 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) с получением

15


соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, \sim , означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-10.

20 В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 8, приведенной ниже:

Схема 8: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



25 [00506] Как показано на схеме 8, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида А-12 амином А-11 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например,

цианоборогидрида натрия или триацетоксидоборогидрида натрия) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой

5 аминок группой соединения А-11.

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что различные функциональные группы, содержащиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как алифатические группы, гидроксигруппы, карбоксигруппы, сложноэфирные, амидные, альдегидные, галогенидные и нитрильные группы, можно превратить друг в друга по

10 методикам, хорошо известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, реакции восстановления, окисления, этерификации, гидролиза, частичного окисления, частичного восстановления, галогенирования, дегидратации, частичной гидратации и гидратации. См., например, публикацию

15 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для проведения таких реакций взаимопревращения может потребоваться одна или большее количество

указанных выше методик и некоторые методики синтеза соединений,

20 предлагаемых в настоящем изобретении, описаны ниже в разделе "Примеры".

5. Случаи применения, препараты и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении,

25 или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого

разложения и/или ингибирования белка STAT или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество

30 соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования белка STAT или его мутанта в биологическом

образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для введения нуждающемуся в такой композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, 5 приготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное 10 вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, который не ухудшает фармакологическую активность соединения, с которым его включают в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, 15 включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, 20 дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Термин "фармацевтически приемлемое производное" означает любую 25 нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое при введении реципиенту способно прямо или косвенно обеспечить образование соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или обладающего ингибирующей или 30 разлагающей активностью метаболита или его фрагмента.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий ингибирующей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что

метаболит или его фрагмент также является ингибитором белка STAT или его мутанта.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий разлагающей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является средством, обеспечивающим разложение белка STAT или его мутанта.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят в форме его пролекарства.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным *in vivo*. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут находиться в форме их пролекарств, как это описано в публикации *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении, представляют собой структурно модифицированные соединения, которые легко подвергаются химическим превращениям при физиологических условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединение по химической или биохимической методике в среде *ex vivo*. Так, например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение, если они помещены в резервуар чрескожного пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто являются эффективными, поскольку в некоторых случаях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарственное средство. Так, например, они могут обладать биологической доступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство не обладает такой доступностью.

Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известен целый ряд пролекарственных производных, таких как пролекарственные производные, действие которых основано на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером лекарственного средства, без наложения ограничений, является соединение, которое вводят в виде эфира фосфоновой кислоты ("пролекарства"), однако затем оно метаболически гидролизуется с

образованием фосфоновой кислоты или ее сопряженного основания, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидные производные соединения. Термин "терапевтически приемлемое пролекарство" означает такие пролекарства или цвиттерионы, которые являются подходящими для применения для взаимодействия с тканями пациентов без проявления нежелательной токсичности, раздражения и аллергической реакции, характеризуются разумным соотношением польза/риск и эффективны для применения по назначению.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, надчревной, внутриоболочечной, внутрипеченочной, проводимой внутрь пораженных тканей и внутричерепной инъекции или вливания. Предпочтительно, если композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекции, содержащие композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно приготовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекции также могут представлять собой предназначенный для инъекции стерильный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для приготовления средств для инъекции пригодными являются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности, находящиеся в

полиоксиэтилированных формах. Эти растворы или суспензии в масле также могут содержать разбавитель - обладающий длинной цепью спирт или диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Для приготовления препаратов также можно использовать другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие агенты или средства, улучшающие биологическую доступность, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной формы, включая, но не ограничиваясь только ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток, предназначенных для перорального введения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в виде капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального введения необходимы водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавить подсластители, ароматизаторы или окрашивающие агенты.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде суппозиторий, предназначенных для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания средства с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить местно, в особенности, если цель лечения включает лечение участков или органов, легко доступных для местного

введения, включая лечение заболеваний глаз, кожи или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Препараты для местного введения, подходящие для каждого из этих участков или органов, можно легко приготовить.

5 Местное введение в нижние отделы желудочно-кишечного тракта можно провести с использованием препарата-суппозитория, предназначенного для ректального введения (см. выше), или препарата, подходящего для введения с помощью клизмы. Также можно использовать чрескожные пластыри для местного введения.

10 В случае местного введения фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители, предназначенные для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, 15 полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в 20 одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

25 В случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, обладающем необходимым значением pH 30 стерильном физиологическом растворе, с добавлением или без добавления консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, в случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции можно приготовить в виде мази, такой как мазь на основе вазелинового масла.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят по методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и их можно приготовить в виде 5 растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания, предназначенных для усиления биологической доступности, фторзамещенных углеводов и/или других стандартных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

10 Наиболее предпочтительно, если фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены для перорального введения. Такие препараты можно вводить с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят без пищи. В других 15 вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят с пищей.

Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде 20 разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят таким образом, что пациенту, которому вводят эти композиции, можно ввести дозу соединения, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Также следует понимать, что для каждого отдельного пациента конкретная 25 доза и режим лечения будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету пациента, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и решение лечащего врача, и тяжесть конкретного подвергающегося лечению заболевания. Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащегося в композиции, также 30 зависит от конкретного соединения, содержащегося в композиции.

Случаи применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, в общем применимы для разложения и/или ингибирования активности белка STAT.

Примеры белков STAT, которые разлагаются и/или ингибируются соединениями и композициями, описанными в настоящем изобретении, и по отношению к которым применимы способы, описанные в настоящем изобретении, включают относящиеся к семейству передающих сигналы и активирующих транскрипцию белков (STAT), представители которого включают STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, и их мутанты. См. публикации Yu et al., "Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment" Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 41–51., Levy et al., "STATs: Transcriptional control and biological impact" Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002, 3, 651-662, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Активность соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутантов, и/или их ингибитора, можно определить *in vitro*, *in vivo* или с использованием линии клеток. Исследования *in vitro* включают исследования, в которых определяют ингибирование активности и/или последующих функциональных последовательностей активированного белка STAT или его мутанта. Альтернативно, в исследованиях *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться с белком STAT. Связывание ингибитора можно определить путем проводимого до связывания введения в ингибитор радиоактивной метки, выделения комплекса ингибитор/STAT и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно, связывание ингибитора можно определить путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с белком STAT, связанным с известными радиолигандами. Типичные исследования *in vitro* и *in vivo*, предназначенные для исследования ингибитора STAT, включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Schust et al., "A high-throughput fluorescence polarization assay for signal transducer and activator of transcription 3" *Anal. Biochem.* 2004, 333(1):114; Müller et al., "A high-throughput assay for signal transducer and activator of transcription 5b based on fluorescence polarization" *Anal. Biochem.* 2008, 375(2):249. Подробное описание

исследований соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение белков STAT или их мутантов, и/или их ингибитора, приведено в представленных ниже примерах.

Белки семейства STAT представляют собой цитоплазматические факторы транскрипции, играющие важную роль в опосредовании ответов цитокинам и факторам роста, включая содействие росту и дифференциации клеток, и воспалительным и иммунным ответам (Bromberg et al., *Breast Cancer Res.* 2000, 2:86-90; Darnell et al., *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2:740-749). Белки STAT обычно активируются тирозинкиназами (Тур), такими как киназы семейства Janus (JAK) и киназы семейства Src, в ответ на связывание цитокина и факторов роста с их родственными рецепторами (Darnell et al., *Science* 1994, 264:1415). Фосфорилирование Тур (рТур) способствует димеризации двух активированных мономеров STAT:STAT посредством ответных взаимодействий гомологов рТур-Src с доменом SH2. Активные димеры STAT:STAT переходят в ядро и индуцируют транскрипцию гена путем связывания с конкретными элементами ответа ДНК, содержащимися в промоторах целевых генов, и регулируют экспрессию генов. В отличие от этого, показано, что aberrантно активный STAT3, один из представителей семейства STAT, вовлечен во многие опухоли человека и представляет собой привлекательную мишень при разработке лекарственных средств. Устойчиво активированный STAT3 и в некоторой степени STAT5 усиливают пролиферацию, выживание и прорастание опухолевых клеток и при этом подавляет противоопухолевый иммунитет. Устойчивая активация STAT3 также опосредует вызванное опухолью воспаление. Эта aberrантная активация STAT3 происходит при глиома, раке молочной железы, предстательной железы, яичников и многих других раковых заболеваниях человека, при этом она способствует прогрессированию злокачественной опухоли (Yu & Jove, *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4:97-105). JAK, Src и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) являются расположенными в обратном направлении регуляторами STAT3 (Bromberg et al., *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18:2553; Sartor et al., *Cancer Res.* 1997, 57:978; Garcia et al., *Oncogene* 2001, 20:2499). Механизмы, по которым конститутивно активный STAT3 опосредует онкогенез, включают нарушение регуляции экспрессии гена, которая приводит к нерегулируемому росту и выживанию опухолевых клеток, усиленному

ангиогенезу опухоли и метастазированию, и подавлению иммунного надзора над опухолью (Yu & Jove 2004; Bromberg & Darnell, *Oncogene* 2000, 19:2468-2473; Bowman et al., *Oncogene* 2000, 19:2474-2488; Turkson & Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626; Turkson, *Expert Opin. Ther. Targets* 2004, 8:409-422; Wang et al.,
5 *Nat. Med.* 2004, 10:48-54).

Основные домены белка STAT3 включают тетрамеризацию и лейциновую застёжку-молнию, расположенную на N-конце, связывающий ДНК домен и трансактивирующий домен SH2, расположенный на содержащем карбоксигруппу конце. Регион SH2 отвечает за связывание STAT3 с тирозин-
10 фосфорилированными рецепторами и за димеризацию, которая необходима для связывания ДНК и экспрессии гена (Zhong et al., *Science* 1994, 264:95). STAT3 активируется путем фосфорилирования по Y-705, это приводит к образованию димера, переходу в ядро, распознаванию специфичных по отношению к STAT3 связывающих элементов ДНК и активации транскрипции целевого гена (Darnell
15 1994; Zhong 1994).

Конститутивная активация STAT3 часто наблюдается в клетках карциномы молочной железы, однако не наблюдается в нормальных эпителиальных клетках молочной железы (Garcia et al., *Cell. Growth. Differ.* 1997, 8:1267; Bowman 2000). Сообщали, что примерно в 60% случаев опухоли молочной железы включают
20 устойчиво активированный STAT3 (Dechow et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:10602). STAT3 классифицировали, как протоонкоген, поскольку активированный STAT3 может опосредовать онкогенную трансформацию в культивированных клетках и образование опухоли у голых мышей (Bromberg et al., *Cell* 1999, 98:295). STAT3 может участвовать в онкогенезе посредством
25 стимулирования пролиферации клеток, усиления ангиогенеза и придания устойчивости по отношению к апоптозу, индуцированному обычными лекарственными средствами (Catlett-Falcone et al., *Curr. Opin. Oncol.* 1999, 11:1; Catlett-Falcone et al., *Immunity* 1999, 10:105; Alas et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316; Wei et al., *Oncogene* 2003, 22:1517). Возможные расположенные в прямом
30 направлении мишени, с помощью которых STAT3 усиливает онкогенез, включают повышающую регуляцию антиапоптозных факторов (Bcl-2, сурвивин, Mcl-1 и Bcl-X_L), регуляторы клеточного цикла (циклин D1, MEK5 и c-мус) и индуктор ангиогенез опухоли (VEGF) (Bromberg et al., *Cell* 1999, 98:295; Wei et

al., *Oncogene* 2003, 22:1517; Real et al., *Oncogene* 2002, 21:7611; Puthier et al., *Eur. J. Immunol.* 1999, 29:3945; Niu et al., *Oncogene* 2002, 21:2000; Kiuchi et al., *J. Exp. Med.* 1999, 189:63; Song et al., *Oncogene* 2004, 23:8301). Передача сигнала активированного STAT3 непосредственно участвует в прогрессировании злокачественного ракового заболевания. Онкогенное воздействие STAT3 осуществляется посредством способствующих выживанию белков, таких как сурвивин, Mcl-1, Bcl-2 и Bcl-X_L, и приводит к предотвращению апоптоза (Real et al., *Oncogene* 2002, 21:7611; Aoki et al., *Blood* 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351; Nielsen et al., *Leukemia* 1999, 13:735).

5

10

15

Блокировка передачи сигнала STAT3 подавляет рост раковых клеток, это показывает, что STAT3 является необходимым для выживания или роста опухолевых клеток (Alas et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316; Aoki et al., *Blood* 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351; Burke et al., *Oncogene* 2001, 20:7925; Mora et al., *Cancer Res.* 2002, 62:6659; Ni et al., *Cancer Res.* 2000, 60:1225; Rahaman et al., *Oncogene* 2002, 21:8404).

В недавних исследованиях также установлена роль STAT3 в модулировании функции митохондрий и взаимного влияния STAT3 и других белков, таких как NF-κB, который способствует развитию злокачественного фенотипа. При многих опухолях человека существует передача сигнала аберрантно активного STAT3 и в исследованиях с использованием экспериментальных моделей показано, что на опухолевые клетки и опухоли, включающие конститутивно активный STAT3, можно воздействовать с помощью модуляторов передачи сигнала STAT3 (Gough et al., *Science* 2009, 324:1713; Yu et al., *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9:798; Grivennikov & Karin, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2010, 21:11).

20

25

Типичные ингибиторы STAT включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Morlacchi et al. *Future Med. Chem.* 2014, 6(7):1909; Sgrignani et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19:1591, Botta et al. *Mol. Inf.* 2015, 34:689; Leung et al. *Methods* 2015, 71:38; Lavecchia et al. *Cur. Med. Chem.* 2011, 18:1; Chun et al. *Can. Lett.* 2015, 357:393; Zhang et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 125:538; Yesylevskyy et al. *J. Chem. Inf. Model.* 2016, 56:1588; Huang et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26:5172; Gao et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:2549; Daka et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23:1348; Ji et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:6174; Zhou et al. *Bioorg.*

30

Med. Chem. 2017, 25:2995; и Yu et al. *J. Med. Chem.* 2017, 60:2718; Chen et al. *Med. Chem. Lett.* 2010, 1:85; полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечение" и
5 "лечить" означает обращение, облегчение, задержку начала или подавление прогрессирующего заболевания или нарушения, или одного или большего количества его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или
10 большего количества симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Так, например, можно проводить лечение восприимчивого индивидуума до возникновения симптомов (например, с учетом указанных в анамнезе симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после
15 устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их повторного появления.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются средствами, обеспечивающими разложение одного или большего количества белков STAT, и/или их ингибиторами, и поэтому они применимы для лечения одного или
20 большего количества нарушений, связанных с активностью одного или большего количества белков STAT. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредуемого с помощью STAT1, опосредуемого с помощью STAT2, опосредуемого с помощью STAT3, опосредуемого с помощью STAT4, опосредуемого с помощью STAT5A,
25 опосредуемого с помощью STAT5B или опосредуемого с помощью STAT6 нарушения, включающему стадию введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

При использовании в настоящем изобретении термины "опосредуемые с помощью STAT1", "опосредуемые с помощью STAT2", "опосредуемые с
30 помощью STAT3", "опосредуемые с помощью STAT4", "опосредуемые с помощью STAT5A", "опосредуемые с помощью STAT5B" и/или "опосредуемые с помощью STAT6" нарушения, заболевания и/или патологические состояния означают любое заболевание или другое болезненное состояние, для которого

известно, что в нем играет роль один или большее количество следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или большего количества заболеваний, для которых известно, что в них играет роль один или большее количество следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или большего количества нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак, нейродегенеративное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

Заболевания и патологические состояния, поддающиеся излечению с помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рак (см., например, публикацию Turkson & Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626), диабет (см., например, публикацию Gurzov et al., *FEBS* 2016, 283:3002), сердечно-сосудистое заболевание (см., например, публикацию Grote et al., *Vasc. Pharmacol.* 2005, 43:2005), вирусное заболевание (см., например, публикацию Gao et al., *J. Hepatol.* 2012, 57(2):430), аутоиммунные заболевания, такие как волчанка (см., например, публикацию Gogorevšek et al., *Clin. Rev. Allerg. & Immun.* 2017, 52(2):164) и ревматоидный артрит (см., например, публикацию Walker & Smith, *J. Rheumat.* 2005, 32(9):1650), аутовоспалительные синдромы (см., например, публикацию Rauch et al., *Jak-Stat* 2013, 2(1):e23820), атеросклероз (см., например, публикацию Ortiz-Muñoz et al., *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2009, 29:525), псориаз (см., например,

публикацию Andrés et al., *Exp. Derm.* 2013, 22(5):323), аллергические нарушения (см., например, публикацию Oh et al., *Eur. Respir. Rev.* 2019, 19(115):46), воспалительную болезнь кишечника (см., например, публикацию Sugimoto, *World J. Gastroenterol.* 2008, 14(33):5110), воспаление (см., например, публикацию Tamiya et al., *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2011, 31:980), острую и хроническую подагру и подагрический артрит, неврологические нарушения (см., например, публикацию Campbell, *Brain Res. Rev.* 2005, 48(2):166), метаболический синдром, иммунодефицитные нарушения, такие как СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) (см., например, публикацию O'Shea et al., *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:161), деструктивные нарушения костей (см., например, публикацию Jatiani et al., *Genes & Can.* 2011, 1(10):979), остеоартрит, пролиферативные нарушения, макроглобулинемию Вальденстрема (см., например, публикацию Hodge et al., *Blood* 2014, 123(7):1055) инфекционные заболевания, патологические состояния, связанные с гибелью клеток, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, и нарушения ЦНС у пациента. В одном варианте осуществления являющегося человеком пациента лечат соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем, где указанное соединение содержится в количестве, достаточном для измеримого разложения и/или ингибирования одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из числа следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, солидная опухоль, несольдная опухоль, карцинома головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома, желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи,

гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома, вызванное IL-1 нарушение, вызванное MyD88 нарушение, вялотекущая или неактивная множественная миелома, или злокачественные заболевания крови (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДК-В-КЛ), ДК-В-КЛ с А-В-К (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с фенотипом активированных В-клеток), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления aberrantной активацией STAT3, которую можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является раковое заболевание человека. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание человека, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи и рак яичников. В некоторых вариантах осуществления аномальная активация STAT3 также связана с развитием различных злокачественных гематопозитических нарушений, таких как различные лейкозы и лимфомы, и STAT3 часто активирован в линиях клеток множественной миеломы и в линиях клеток, полученных из костного мозга пациентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, выбранного из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек

периферических нервов (ЗООПН), рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легких, уротелиальный рак, рак печени, рак желчных протоков, рак почки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли и злокачественные заболевания крови, включая лимфомы, лейкозы, миеломы, миелопролиферативные неоплазии и миелодиспластические синдромы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с JAK заболевания. В некоторых вариантах осуществления связанным с JAK заболеванием является рак, включая отличающийся наличием солидных опухолей (например, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, раковые заболевания головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома Капоши, болезнь Кастлемана, лейомиосаркома матки, меланома и т. п.), раковые заболевания крови (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ) или множественная миелома) и рак кожи, такой как кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ) и кожная В-клеточная лимфома. Примеры КТКЛ включают синдром Сезари и грибковидный микоз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения трижды негативного рака молочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (ЗООПН) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака легких у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения колоректального рака у нуждающегося в нем пациента,

включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения периферической Т-клеточной лимфомы у нуждающегося в нем
5 пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака поджелудочной железы у нуждающегося в нем пациента,
10 включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводящего, например, к уменьшению поражения тканей, воспаления
15 дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения,
20 профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией.

Лечение астмы также следует понимать, как включающее лечение субъектов, например, в возрасте младше 4 или 5 лет, у которых наблюдается свистящее дыхание, и которым поставлен или может быть поставлен диагноз "бронхит
25 младенцев", установившаяся категория пациентов, вызывающих большую обеспокоенность медиков, и которых в настоящее время часто называют страдающими от зарождающейся астмы или ранней стадии астмы.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения гетероиммунных заболеваний. Примеры таких гетероиммунных
30 заболеваний включают, но не ограничиваются только ими, реакцию "трансплантат против хозяина", трансплантацию, трансфузию, анафилаксию, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть

животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

Профилактическая эффективность при лечении астмы проявляется в виде сниженной частоты или тяжести симптоматического приступа, например, 5 острого астматического или бронхосуживающего приступа, улучшении функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она также может проявляться в виде уменьшения потребности в другом, симптоматическом лечении, например, в лечении симптоматического приступа или 10 предназначенном для ограничения или подавления симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительном или бронхорасширяющем. Профилактическая эффективность при лечении астмы, в частности, может проявляться у субъектов, подверженных "утренним приступам". "Утренний приступ" является установленным астматическим синдромом, обычным для значительной доли страдающих астмой и 15 характеризующимся приступом астмы, происходящим, например, примерно от 4 до 6 часов утра, т. е. в период времени, обычно значительно удаленный от момента предыдущего введения симптоматического противоастматического средства.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для 20 лечения других воспалительных или обструктивных заболеваний и патологических состояний дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, и они включают острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание 25 дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции. Настоящее изобретение также применимо для лечения 30 бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахидный, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз

(воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

5 Что касается их противовоспалительной активности, в особенности, в отношении ингибирования активации эозинофилов, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения связанных с эозинофилами нарушений, например, эозинофилии, в частности, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей (например, включающих болезненную инфильтрацию эозинофилов тканей легких), включая гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей, проявляющихся после синдрома Леффлера или одновременных с ним; эозинофильной пневмонии; заражения паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию); бронхолегочного аспергиллеза; нодозного полиартериита (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилами нарушений, влияющих на дыхательные пути, вызванных реакцией на лекарственное средство.

20 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения воспалительных или аллергических патологических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной 25 пузырьчатки, листовидной пузырьчатки, паранеопластической пузырьчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

30 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, таких как заболевания или патологические состояния, включающие воспалительный компонент, например, для лечения заболеваний и патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз,

конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая

5 аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системной красной волчанки; ревматоидного артрита, полихондрии; склеродермии; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; злокачественной миастении, синдрома

10 Стивенса-Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), синдрома раздраженной толстой кишки, целиакии, периодонтита, болезни гиалиновых мембран, заболевания почек, гломерулярного заболевания, алкогольного заболевания печени, рассеянного склероза, эндокринной

15 офтальмопатии, болезни Грейвса, саркоидоза, альвеолита, хронического гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего), синдрома Шегрена, сухого кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита, системного ювенильного

20 идиопатического артрита, криопирин-ассоциированного периодического синдрома, нефрита, васкулита, дивертикулита, интерстициального цистита, гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), хронического гранулематоза, эндометриоза, вызванного

25 лептоспирозом заболевания почек, глаукомы, заболевания сетчатки, старения, головной боли, боли, комплексного регионального болевого синдрома, гипертрофии сердца, атрофии мышц, нарушений катаболизма, ожирения, замедленного роста плода, гиперхолестеринемии, заболевания сердца, хронической сердечной недостаточности, мезотелиомы, ангидротической

30 эктодермальной дисплазии, болезни Бехчета, недержания пигмента, болезни Педжета, панкреатита, синдрома наследственной периодической лихорадки, астмы (аллергической и неаллергической, слабой астмы, астмы средней тяжести, тяжелой астмы, бронхиальной астмы и астмы напряжения), острого поражения

легких, острого респираторного дистресс-синдрома, эозинофилии, гиперчувствительности, анафилаксии, синусита, аллергического заболевания глаз, вызванных диоксидом кремния заболеваний, ХОЛЗ (уменьшения поражения, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевания легких, муковисцидоза, вызванного кислотой поражения легких, легочной гипертензии, полиневропатии, катаракт, воспаления мышц в сочетании с системным склерозом, миозита с включенными тельцами, злокачественной миастении, тиреозита, болезни Аддисона, красного плоского лишая, диабета типа 1 или диабета типа 2, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхоолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброза, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха, гепатита, гнойного гидраденита, иммуноглобулин-А-нефропатии, интерстициального заболевания легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из числа следующих: системный склероз, идиопатический фиброз легких, воспалительная болезнь кишечника, атопический дерматит, ревматоидный артрит, реакция "трансплантат против хозяина" (острая и хроническая) и другие фиброзные заболевания тканей.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного заболевания крови, выбранного из числа следующих: лейкоз из БГЛ (большие гранулярные лимфоциты) (Т- и НК-клетки), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ), периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ, все подтипы, включая АККЛ (анапластическая

крупноклеточная лимфома)), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ), острый миелолейкоз, множественная миелома и миелофиброз.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза тканей или хронического заболевания тканей, включая фиброз печени и почек, у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения идиопатической интерстициальной пневмонии (пневмоний) (ИИП), включая фиброз легких любого типа, интерстициальное заболевание легких, связанное с ревматоидным артритом (включая СС (системный склероз)), или ИФЛ (идиопатический фиброз легких) сам по себе, у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

15 В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является заболевание кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи выбрано из числа следующих: контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетический дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, листовидная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз и другие воспалительные или аллергические патологические состояния кожи.

25 00563] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: острая и хроническая подагра, хронический подагрический артрит, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, системный ювенильный идиопатический артрит (СЮИА), криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС) и остеоартрит.

30 В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в

настоящем изобретении, является опосредуемое с помощью ТН17 заболевание. В некоторых вариантах осуществления опосредуемое с помощью ТН17 заболевание выбрано из числа следующих: системная красная волчанка, рассеянный склероз и воспалительная болезнь кишечника (включая болезнь Крона или язвенный колит).

5 В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: синдром Шегрена, аллергические нарушения, остеоартрит, патологические состояния глаз, такие как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, и заболевания, поражающие нос, такие как аллергический ринит.

10 Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторную ишемию, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочную эмболию и тромбоз глубоких вен.

15 В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включает, но не ограничиваются только ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, ишемию головного мозга и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата, гипоксией, эпилепсией, лечением диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органа и реакцией "трансплантат против хозяина".

20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения или ослабления тяжести болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически

приемлемой соли, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, обычно возникающего в связи с трансплантацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, обычно возникающее в связи с трансплантацией, выбрано из числа следующих: трансплантация органа, отторжение трансплантата органа и реакция "трансплантат против хозяина".

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления метаболическое заболевание выбрано из числа следующих: диабет типа 1, диабет типа 2, метаболический синдром и ожирение.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вирусного заболевания. В некоторых вариантах осуществления вирусной инфекцией является инфекция ВИЧ.

20 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего определением, приведенным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, или сольвата для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения пролиферативного заболевания, воспалительного заболевания, обструктивного респираторного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания или нарушения, обычно возникающего в связи с трансплантацией.

Комбинированные средства лечения

30 В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в комбинации с соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно вводить дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой

известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

5 В некоторых вариантах осуществления комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, или содержащую ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве и проводимое одновременно или последовательно совместное введение одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящем изобретении, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного

15 терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства или средств обладает синергетическим эффектом.

20 Приведенные в качестве примеров средства, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно объединить с включающими, но не ограничивающимися только ими, следующие: средства лечения болезни Альцгеймера, такие как арицепт® и экселон®; средства лечения ВИЧ, такие как ритонавир; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства лечения рассеянного склероза (РС), такие как интерферон бета (например, авонекс® и ребиф®), копаксон® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и сингуляр®; средства лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и

25 галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, антагонист рецептора IL-1, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны,

30

кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства

5 лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АСЕ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства лечения заболевания печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения

10 нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые продлевают действие или улучшают фармакокинетические характеристики, такие как ингибиторы цитохрома Р450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

15 В некоторых вариантах осуществления комбинированные средства лечения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтически приемлемые композиции, вводят в комбинации с моноклональными антителами или лекарственными средствами на основе миРНК (малая интерферирующая молекула рибонуклеиновой кислоты).

20 Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от комбинированного средства лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции.

25 Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

30 При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством

одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, не превышает количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество дополнительного терапевтического средства в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Одно или большее количество других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или большее количество других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, и могут быть смешаны с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, равный, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят с использованием режима введения нескольких дозированных форм через промежуток времени между их введениями, равный более 24 ч.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или его можно вводить до или после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Подходящие

терапевтические средства более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить за количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до введения терапевтического средства. В других вариантах осуществления соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, можно вводить через количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после введения терапевтического средства.

10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, нарушения или патологического состояния, проводимому путем введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств. Такими дополнительными

15 терапевтическими средствами могут являться малые молекулы или рекомбинантные биологические средства и они включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., пробенецид,

20 аллопуринол, фебуксостат (юлорик®), сульфасалазин (азульфидин®), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумабпэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1",

25 такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), канакинумаб (иларис®), ингибиторы Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против T-клеток", такие как абатацепт (оренция®), средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®),

30

диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®),
моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как
гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®),
противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид
5 (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин,
алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как
взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакx®, корректол® и
сенокот®, антихолинергические или антиспазматические средства, такие как
дицикломин (бентил®), сингуляр®, бета-2-агонисты, такие как албутерол
10 (вентолин® ГФА (гидрофторалкан), провентил® ГФА), левалбутерол
(ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®),
тербуталинсульфат (бретаир®), салметерол-ксинафоат (серевент®) и
формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как
ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимые путем
15 ингаляции кортикостероиды, такие как беклометазондипропионат (бекловент®,
квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон
(астманекс®), будесонид (пульмикорт®) и флунизолид (аэробид®), афвиар®,
симбикорт®, дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как
теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и
20 аминофиллин, антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®), нуклеозидные
ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®),
абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®),
абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®),
эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин
25 (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные
ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®),
эфафиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®),
нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир
(виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир
30 (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир
(криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®),
ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир
(аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок

(селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®) в комбинации с леналидомидом (ревлимид®) или любую их комбинацию (комбинации).

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения подагры, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нестероидные противовоспалительные лекарственные
10 средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., пробенецид, аллопуринол и фебуксостат (юлорик®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
15 способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин,
20 ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., сульфасалазин (азульфидин®), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®),
25 тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб-пэгол (цимзия®) и
30 адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1", такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против T-клеток", такие как абатацепт (оренция®), и средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения остеоартрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные 5 лекарственных средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®) и моноклональные антитела, такие как танезумаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к 10 способу лечения волчанки, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные 15 лекарственных средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), 20 циклофосфамид (цитоксан®), метотрексат (ревматрекс®), азатиоприн (имуран®), и антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительной болезни кишечника, включающему введение 25 нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: мезаламин (азакол®), сульфасалазин (азульфидин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), 30 лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколак®, корректол® и сенокот®, и антихолинергические или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), средства "против TNF", стероиды и антибиотики, такие как флагил или ципрофлоксацин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа
5 следующих: сингуляр®), бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и
10 тиотропий (спирива®), вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-
15 дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, и антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ХОЛЗ, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего
20 количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®),
25 антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®),
30 триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ВИЧ, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту

соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®),
5 абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®),
10 эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®),
15 ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзенстри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем
20 пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор
25 JAK/ran-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного
30 или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор

ЯК/pan-ЯК, ингибитор ТУК2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах осуществления гемобластозом является ДК-В-КЛ (публикация Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), опубликованная в интернете 17 июля, и во всей ее полноте включенная в настоящее изобретение в качестве ссылки).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДК-В-КЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®), ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор ЯК/pan-ЯК, ингибитор ТУК2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK в комбинации с леналидомидом (ревлимид®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: хлорамбуцил (лейкеран®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), флударабин (флудара®), кладрибин (лейстатин®), ритуксимаб (ритуксан®), ингибитор пути передачи

сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор JAK/рап-JAK, ингибитор ТҮК2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист пути передачи сигнала Hedgehog. Утвержденные к применению ингибиторы пути передачи сигнала Hedgehog, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (одомзо®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (эриведж®, Genentech), оба предназначены для лечения базально-клеточной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP, АДФ = аденозиндифосфат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из числа следующих: олапариб (линпарза®, AstraZeneca); рукапариб (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариб (зеджула®, Tesaro); талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (АВТ-888, AbbVie) и ВGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из числа следующих: вориностат (золинза®, Merck); ромидепсин (истодакс®, Celgene); панобиностат (фаридак®, Novartis); белиностат (белеодак®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностат (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамид (эпидаза®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из числа следующих: палбоциклиб (ибранс®, Pfizer); рибоциклиб (кисквали®, Novartis); абемациклиб (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиб (G1T28, G1 Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фолиевой кислоты. Утвержденные к применению ингибиторы фолиевой кислоты, применимые в настоящем изобретении, включают пеметрексед (алимта®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор хемокинового рецептора СС 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут являться применимыми в настоящем изобретении, включают могамулизумаб

5 (потелигео®, Kyowa Hakko Kirin, Japan).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene,
10 NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении,
15 включают АЕВ1102 (пэгилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу 1 клинических исследований острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184), и солидных опухолей (NCT02561234); и СВ-1158 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении,
20 включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антитело, которое связывается с
25 опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток. Утвержденные к применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/BiogenIdex); офатумумаб (антитело к CD20, арзепра®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, газива®, Genentech),
30 ибритумомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, дарзалекс®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, унитуксин®, United Therapeutics);

трастузумаб (антитело к HER2, герцептин®, Genentech); адо-трастузумаб-эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, кадцила®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, перьета®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело к CD30 - лекарственное средство, адцетрис®, Seattle Genetics).

5 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор топоизомеразы. Утвержденные к применению ингибиторы топоизомеразы, применимые в настоящем изобретении, включают иринотекан (онивид®, Merrimack
10 Pharmaceuticals); топотекан (гикамтин®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (пиксуври®, СТИ Biopharma).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор антиапоптических белков,
15 таких как BCL-2. Утвержденные к применению противоапоптозные средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (венклекста®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (блинцито®, Amgen). Другие терапевтические средства, направленно действующие на апоптические белки, которые изучали в клинических исследованиях, и которые можно применять в
20 настоящем изобретении, включают навитоклакс (АВТ-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора,
25 применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®, Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

30 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов.

Утвержденные к применению SERM, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (эвиста®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор резорбции кости.

5 Утвержденным к применению терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию кости, является деносумаб (ксгева®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, находящимся на поверхности остеокластов, их предшественников и подобных остеокластам гигантских клеток, которые опосредуют костную патологию при
10 солидных опухолях с метастазами в кости. Другие утвержденные к применению терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию кости, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (зомета®, Novartis).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор взаимодействия между
15 двумя первичными супрессорными белками p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы супрессорных белков p53, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который с одинаковой эффективностью связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время ALRN-6924 изучают в клинических
20 исследованиях лечения ОМЛ), прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор трансформирующего
25 фактора роста-бета (TGF-бета или TGFβ). Исследуемые ингибиторы белков TGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое изучают в клинических исследованиях лечения различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной
30 железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления ингибитором белков TGF-бета является фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который используют в исследованиях меланомы (NCT00923169); почечноклеточной карциномы (NCT00356460) и

немелкоклеточного рака легких (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является "ловушка" TGF-бета, такая как описанная в публикации Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним терапевтическим соединением, которое в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA, ранее MSB0011459X), который представляет собой биспецифичное соединение-"ловушку" по отношению к PD-L1/TGFβ (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью гуманизированных антител IgG1 к PD-L1, слитых с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, который действует, как "ловушка" TGFβ.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств выбрано из числа следующих: глембатумаб-ведотин-монометил-ауристатин E (MMAE) (Celldex), антитело к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанное с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессирующийся при опухолях множества типов, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антимераболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформы Ras;

ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: донепезил (арицепт®), ривастигмин (экселон®), галантамин (разадин®), такрин (когнекс®) и мемантин (наменда®).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления таксановое соединение выбрано из числа следующих: паклитаксел (таксол®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксел (таксотер®, Sanofi-Aventis; доцефрез®, Sun Pharmaceutical), связанный с альбумином паклитаксел (абраксан®; Abraxis/Celgene), кабазитаксел (евтана®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является нуклеозидный ингибитор или терапевтическое средство, которое препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белков, репликации клеток или другим образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из числа следующих: трабектедин (алкилирующее средство для гуанидина, йонделис®, Janssen Oncology), мехлорэтамин (алкилирующее средство, валхлор®, Aktelion Pharmaceuticals); винкрестин (онковин®, Eli Lilly; винкасар®, Teva Pharmaceuticals; маркибо®, Talon Therapeutics); темозоломид (пролекарство для алкилирующее средства - 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид (МТИК), темодар®, Merck); цитарабин для введения путем инъекции (ага-С, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустин (алкилирующее средство, цееНУ®, Bristol-Myers Squibb; глеостин®, NextSource Biotechnology); азациитидин (пиримидиннуклеозидный аналог цитидина, видаза®, Celgene); омацетаксин-мепесукцинат (сложный эфир цеталотаксина) (ингибитор синтеза белка, синрибо®, Teva Pharmaceuticals); аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, элспар®, Lundbeck; эрвиназа®, EUSA Pharma); эрибулинмезилат (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, халавен®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, евтана®, Sanofi-Aventis); капецетабин (ингибитор тимидилатсинтазы, кселода®, Genentech); бендамустин (бифункциональное производное мехлорэтамина, полагают, что оно образует промежуточные сшивки ДНК, треанда®, Cephalon/Teva); иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, иксемпра®, Bristol-Myers Squibb); неларабин (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, арранон®, Novartis); клорафабин (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, клорал®, Sanofi-Aventis); и трифлуридин и типирацил (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, лонсурф®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Утвержденные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (авастин®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (цирамза®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный, как VEGF

Трап (залтрап®; Regeneron/Sanofi): ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (стиварга®, Bayer); вандетаниб (капрелса®, AstraZeneca); акситиниб (инлита®, Pfizer); и ленватиниб (ленвима®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (неваксар®, Bayer AG и Опух); дабрафениб (тафинлар®, Novartis) и

5 вемурафениб (зелбораф®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (котеллик®, Elexis/Genentech/Roche); траметиниб (мекинист®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (глеевек®, Novartis); нилотиниб (тасигна®, Novartis); дасатиниб (сприцел®, BristolMyersSquibb); босутиниб (босулиф®, Pfizer) и понатиниб (айклусиг®,

10 Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (иресса®, AstraZeneca); эрлотиниб (таркева®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (тайкерб®, Novartis); афатиниб (гилотриф®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca) и бригаиниб (алунбриг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2,

15 такие как кабозанитиб (кометрик®, Elexis); и ингибиторы множества киназ, такие как сунитиниб (сутент®, Pfizer); пазопаниб (вотриент®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (ксалкори®, Pfizer); церитиниб (зикадия®, Novartis) и алектиниб (алекенза®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (имбрувика®,

20 Pharmacocyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (ридапт®, Novartis).

Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis);

25 луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиаураниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); руксолитиниб (якафи®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Elexis, GlaxoSmithKline);

30 квизатиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения отторжения трансплантата органа или реакции "трансплантат против хозяина", включающему введение нуждающемуся в нем пациенту

соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: стероид, циклоспорин, FK506, рапамицин, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор JAK/ran-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора ВТК, где заболевание выбрано из числа следующих: воспалительная болезнь кишечника, артрит, системная красная волчанка (СКВ), васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаюсу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативная дистония, мембранозная гломерулонефropатия, эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, нейромиотомия, склеродермия, вульводиния, гиперпролиферативное заболевание, отторжение трансплантированных органов или тканей, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известный, как ВИЧ), диабет типа 1, реакция "трансплантат против хозяина", трансплантация, трансфузия, анафилаксия, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический

ринит и атопический дерматит, астма, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, 5 эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин-А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, 10 перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит, В-клеточное пролиферативное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая 15 лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазматочная миелома), неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, 20 плазмочитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный 25 гранулематоз, рак молочной железы, рак предстательной железы или рак тучных клеток (например, мастоцитомы, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома, мастоцитоз), рак кости, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, заболевания костей и суставов, включая, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая 30 анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак кости, метастазирование в кости, тромбоэмболическое нарушение (например, инфаркт миокарда, стенокардия, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после

ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторная ишемия, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение трансплантата ткани, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное легочное заболевание (ХОЛЗ), аутоиммунное плюригландулярное заболевание (также известное, как аутоиммунный плюригландулярный синдром), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, псориазический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, atopический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, грибовидный микоз, острые воспалительные ответы (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемическое/реперфузионное поражение) и болезнь Грейвса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора РІЗК, где заболевание выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное нарушение, ангиогенное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, связанное с гормонами заболевание, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание,

патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение и нарушение ЦНС.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих:

доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома или солидная опухоль головного мозга, почек (например, почечноклеточная карцинома (ПКК)), печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома или желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, или опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, лимфомы (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую лимфому (также называемую болезнью Ходжкина)), карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома или лейкоз, заболевания, включающие синдром Коудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Банаяна-Зонана, или заболевания, при которых aberrантно активирован путь PI3K/PKB, астма любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое

обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после

5 лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции, бронхит любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахидный, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией

10 дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, заражение паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию),

15 бронхолегочный аспергиллез, нодозный полиартериит (включая синдром Черджа-Штрасса), эозинофильная гранулема и связанные с эозинофилами нарушения, поражающие дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственное средство, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит,

20 склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, красная волчанка, обыкновенная пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит, и воспалительное заболевание, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или

25 обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит,

30 хронический активный гепатит, злокачественная миастения, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическое спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический

гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), рестеноз, кардиомегалия, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар и застойная сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемия головного мозга, и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата и гипоксией.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K выбран из числа следующих: идедалисиб (зиделиг®, Gilead), алпелисиб (BYL719, Novartis), таселизиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилизиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлизиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

Соединения и композиции, соответствующие способу, предлагаемому в настоящем изобретении, можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести рака, аутоиммунного нарушения, пролиферативного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, связанного с костями нарушения, заболевания печени или нарушения сердечной деятельности. Точное необходимое количество будет разным для разных субъектов и зависит от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного средства, пути его введения и т. п. Для облегчения введения и равномерности дозировки соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовить в виде разовых дозированных форм. Выражение "разовая дозированная форма" при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию средства, подходящую для подвергающегося лечению пациента. Однако следует понимать,

что полную суточную дозу соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, определяет лечащий врач в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Конкретная доза, эффективная для каждого конкретного пациента или организма, будет зависеть от ряда факторов, включая

5 подвергающееся лечению нарушение и тяжесть нарушения, активность конкретного используемого соединения, конкретную используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного

10 используемого соединения, продолжительности лечения, лекарственных средств, использующихся в комбинации с конкретным используемым соединением или совместно с ним, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально,

15 парентерально, интрацестернально, вагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде спрея для перорального или назального введения и т. п., в зависимости от тяжести подвергающейся лечению инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально

20 или парентерально при дозах, равных от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг, и предпочтительно равных от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта/сутки, один или большее количество раз в сутки для обеспечения необходимого терапевтического воздействия.

Жидкие дозированные формы, предназначенные для перорального

25 введения, включают, но не ограничиваются только ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители,

30 солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей,

оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции, предназначенные для перорального введения, также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, соответствующий ФСША (Фармакопея США), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Препараты для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

Для продления воздействия соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, часто желательно замедлить всасывание лекарственного средства, введенного с помощью подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворимого в воде. В этом случае скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и используемой кристаллической формы. Альтернативно, замедленное

всасывание введенного парентерально лекарственного средства можно обеспечить путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулирующих матриц соединения в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Путем регулирования отношения количества соединения к количеству полимера и конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Вводимые путем инъекции препараты-депо также можно приготовить путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композициями, предназначенными для ректального или вагинального введения, предпочтительно являются суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с подходящими не оказывающими раздражающее воздействие инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камель акации, с) влагоудерживающими веществами, такими как глицерин, d) агентами, обеспечивающим распадаемость, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями

всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, пропанол и глицеринмоностеарат, h) впитывающими средствами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пиллюль дозированной форма также может включать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в задержанном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие высокой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п.

Активные соединения также можно использовать в микрокапсулированном виде с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем,

таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут включать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазывающие вещества, предназначенные для изготовления таблеток, и другие средства, использующиеся для изготовления таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут включать буферные агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в задержанном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, формы для ингаляции и пластыри. Активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферными веществами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, капли для ушей и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входит применение чрескожных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно изготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы или разложения протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением,

предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности или разложения STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутантов в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, клеточные культуры или их экстракты; полученный с помощью биопсии материал, взятый у млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма, или их экстракты.

Ингибирование активности и/или разложение белка STAT или белка, выбранного из числа следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, в биологическом образце применимо для целого ряда целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются только ими, переливание крови, трансплантацию органа, хранение биологического образца и биологические исследования.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу разложения протеинкиназы и/или ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу разложения и/или ингибирования активности одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, опосредуемого одним или большим количеством следующих: STAT1, STAT2,

STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, у нуждающегося в нем пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, также могут содержаться дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно успешно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадотропина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепаразазы; ингибиторы онкогенных изоформы Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин,

NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

10 Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерон в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан, и, в 15 частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоклутетимид, роглетимид, пироглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан выпускается под торговым названием аромазин™. Форместан выпускается под торговым названием лентарон™. Фадрозол выпускается под торговым названием афема™.

20 Анастрозол выпускается под торговым названием аримидекс™. Летрозол выпускается под торговыми названиями фемара™ или фемар™. Аминоклутетимид выпускается под торговым названием ориметен™.

25 Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормонально-рецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых 30 вариантах осуществления ингибитором mTOR является эверолимус (афинитор®, Novartis); темсиролимус (торизел®, Pfizer) и сиролимус (рапамун®, Pfizer).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор ароматазы. В некоторых

вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из числа следующих: эксеместан (аромазин®, Pfizer); анастазол (аримидекс®, AstraZeneca) и летрозол (фемара®, Novartis).

5 Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое противодействует воздействию эстрогена на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид. Тамоксифен выпускается под торговым названием нолвадекс™. Ралоксифенгидрохлорид выпускается под торговым названием эвиста™.

10 Фулвестрант можно вводить в выпускающейся под торговым названием фазлодекс™ форме. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое является антиэстрогеном, является особенно полезной для лечения эстрогенных рецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

15 Термин "антиандроген" при использовании в настоящем изобретении означает любое соединение, которое может ингибировать биологические воздействия андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается только ими, бикалутамид (касодекс™). Термин "агонист гонадорелина" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только

20 ими, абареликс, гозерелин и гозерелинацетат. Гозерелин можно вводить в выпускающейся под торговым названием золадекс™ форме.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и

25 макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар™. Топотекан выпускается под торговым названием гикамптин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный препарат, такой как каеликс™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны - митоксантрон и лосоксантрон, и подофиллотоксины - этопозид и тенипозид.

30

Этопозид выпускается под торговым названием этопофос™. Тенипозид выпускается под торговым названием VM 26-бристол. Доксорубицин выпускается под торговым названием акрибластин™ или адриаамицин™. Эпирубицин выпускается под торговым названием фарморубицин™.

- 5 Идарубицин выпускается под торговым названием заведос™. Митоксантрон выпускается под торговым названием новантрон.

Термин "средство, активное по отношению к микротрубочкам" означает стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки соединения и ингибиторы полимеризации микротубулина, включая, но не
10 ограничиваясь только ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластинсульфат, винкристин или винкристинсульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны, и их производные. Паклитаксел выпускается под торговым названием таксол™. Доцетаксел выпускается под торговым названием таксотер™.

- 15 Винбластинсульфат выпускается под торговым названием винбластин R.P™. Винкристинсульфат выпускается под торговым названием фармистин™.

Термин "алкилирующее средство" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или глиадел).

- 20 Циклофосфамид выпускается под торговым названием циклостин™. Ифосфамид выпускается под торговым названием голоксан™.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" означает соединения, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые
25 обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются только ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как
30 пеметрексед. Капецитабин выпускается под торговым названием кселода™. Гемцитабин выпускается под торговым названием гемзар™.

Термин "соединение платины" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, цисплатин,

цисплатинум и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием карбоплат™. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием элоксантин™.

5 Термин "ингибитор Vcl-2" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие
ингибирующей активностью по отношению к белку В-клеточной лимфомы 2
(Vcl-2), включая, но не ограничиваясь только ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737,
апогоссипол, ингибиторы ran-Vcl-2, выпускающиеся фирмой Ascenta, куркумин
10 (и его аналоги), двойные ингибиторы Vcl-2/Vcl-xL (Infinity
Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенсе (G3139), HA14-1 (и его
аналоги, см. WO 2008/118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US 7390799), NH-
1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO
2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения группы TW (University
15 of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитором
Vcl-2 является малая молекула-лекарственное средство. В некоторых вариантах
осуществления ингибитором Vcl-2 является пептидомиметик.

Термин "соединения, направленно действующие/уменьшающие активность
протеин- или липидкиназы; или активности протеин- или липидфосфатазы; или
20 другие антиангиогенные соединения" при использовании в настоящем
изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы
протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или липидкиназы,
такие как а) соединения, направленно действующие, уменьшающие или
ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста
25 (PDGFR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают
или ингибируют активность PDGFR, в особенности, соединения, которые
ингибируют рецептор PDGF, такие как, производное N-фенил-2-
пиримидинамина, такое как, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б)
соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие
30 активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединения,
направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность
рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения,
которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность IGF-

IR, в особенности, соединения, которые ингибируют активность киназы рецептора IGF-I, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Tgk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; f) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret; g) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназ рецептора c-Kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства тирозинкиназ рецептора c-Kit, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов их слияния с генами (например, BCR-Abl-киназы) и мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов их слияния с генами, такие как, производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955, выпускающийся фирмой ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825; j) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназ C (PKC) и семейства серинтреонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как, мидостаурин; примеры других соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1; перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, направленно действующие,

уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматинибмезилат (глеевек™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)-энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4{[(2,5дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности, ими являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора EGF, например, рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или относящимися к EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (эрбутукс™), иресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора с-Met, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецептора с-Met, в особенности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора с-Met, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен с-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность одной или большего количества киназ являющихся представителями семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТҮК2 и/или рап-JAK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность киназы PI3 (PI3K) включая, но не ограничиваясь только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-

4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и идедалисиб; и q) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие сигнальную активность белка Hedgehog (Hh) или путей передачи сигнала сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь только ими, циклопамин, висмодегиб, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как, окадаевая кислота или ее производные.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист фактора роста, такой как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Утвержденные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, включают оларатумаб (лартруво®; Eli Lilly). Утвержденные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (эрбутукс®, Eli Lilly); нецитумумаб (портразза®, Eli Lilly), панитумумаб (вектибикс®, Amgen) и осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca).

Термин "ингибитор PI3K" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназ, включая, но не ограничиваясь только ими PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и идедалисиб.

Термин "ингибитор ВТК" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь только ими AVL-292 и ибрутиниб.

Термин "ингибитор SYK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллар, PRT-062607 и фостаматиниб.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ВТК, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2008/039218 и WO 2011/090760, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2003/063794, WO 2005/007623 и WO 2006/078846, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2004019973, WO 2004089925, WO 2007016176, US 8138347, WO 2002088112, WO 2007084786, WO 2007129161, WO 2006122806, WO 2005113554 и WO 2007044729, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 и WO 2007070514, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом их активности, например, не связанным с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (таломид™) и TNP-470.

Примеры ингибиторов протеасомы, подходящих для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими бортезомиб, дисульфирам,

эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салинспорамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, например, омега-3 жирная кислота или ее производное.

Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток, включают, но не ограничиваются только ими, ретиноевую кислоту, α -, γ - или δ -токоферол, или α -, γ - или δ -токотриенол.

Термин "ингибитор циклооксигеназы" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс™), рофекоксиб (виокс™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторамино)фенилуксусная кислота, и лумиракоксиб.

Термин "бисфосфонаты" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, риседроновую и золендроновую кислоту. Этридроновая кислота выпускается под торговым названием дидронел™. Клодроновая кислота выпускается под торговым названием бонефос™. Тилудроновая кислота выпускается под торговым названием скелид™. Памидроновая кислота выпускается под торговым названием аредиа™. Алендроновая кислота выпускается под торговым названием фосамакс™. Ибандроновая кислота выпускается под торговым названием бондранат™. Риседроновая кислота выпускается под торговым названием актонел™. Золендроновая кислота выпускается под торговым названием зомета™. Термин "ингибиторы mTOR" означает соединения, которые ингибируют мишень воздействия рапамицина у млекопитающих (mTOR), и которые обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус (рапамун®), эверолимус (цертикан™), CCI-779 и ABT578.

Термин "ингибитор гепариназы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют разложение гепаринсульфата. Термин включает, но не

ограничивается только им, PI-88. Термин "модификатор биологической реакции" при использовании в настоящем изобретении означает лимфокин или интерфероны.

5 Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как, H-Ras, K-Ras или N-Ras, при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras, например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как, L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестра™). Термин "ингибитор теломеразы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые
10 направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, предпочтительно представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" при использовании в
15 настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются только ими, бенгамид или его производные.

20 Термин "ингибитор протеосомы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы, включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде™), карфилзомиб
25 (кипролис®, Amgen) и иксазомиб (нинларо®, Takeda), и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или "ингибитор ММР" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметический
30 ингибитор гидроксамата - батимастат и его обладающий пероральной биологической доступностью аналог - маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

Термин "соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1- β -D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют киназы анапластической лимфомы.

10 Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), предпочтительно являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора Flt-3R, такие как, PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

15 Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную (АТФаза = аденозинтрифосфатаза) активность HSP90; разрушающие направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеосомы. Соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, например, 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина, другие родственные гелданамицину соединения, радицикол и ингибиторы HDAC.

25 Термин "антипролиферативные антитела" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, трастузумаб (герцептинTM), трастузумаб-DM1, эрбутукс, бевацизумаб (авастинTM), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело к 2C4. Антитела означают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, сформированные по меньшей мере из

двух интактных антител, и фрагменты антител, если они обладают необходимой биологической активностью.

Для лечения острого миелолейкоза (ОМЛ) соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять в комбинации со стандартными средствами лечения лейкоза, в особенности, в комбинации с терапевтическими средствами, применяющимися для лечения ОМЛ. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применимыми для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

Другие противолейкозные средства включают, например, ага-С, аналог пиримидина, который является 2'-альфа-гидроксирибозным (арабинозид) производным дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина гипоксантин, 6-меркаптопурин (6-МР) и флударабинфосфат. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных, как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в US 6552065, включая, но не ограничиваясь только ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в особенности, лактат.

"Антагонисты соматостатинового рецептора" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые направленно действуют, воздействуют или ингибируют соматостатиновый рецептор, такие как октреотид и SOM230. Методики повреждения опухолевых клеток представляют собой такие, как использующие ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", использующийся выше и ниже в настоящем изобретении, означает ионизирующее излучение, представляющее собой электромагнитное излучение (такое как рентгеновское излучение и гамма-излучение) или частицы (такие как

альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяется в лучевой терапии, но не ограничивается только ею, и оно известно в данной области техники. См. публикацию Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

5 Также включены средства, связывающие EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "средства, связывающие EDG" при использовании в настоящем изобретении означает класс иммуносупрессивных средств, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, такие как FTY720.

10 Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" означает аналоги пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь только ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ара-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в особенности, в комбинации с ара-С для лечения ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы

15 предпочтительно являются гидроксимочевина или производные 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3-диона.

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-

20 пиридилметил)фталазинсукцинат; ангиостатинTM; эндостатинTM; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или антитела к VEGF, или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитела к VEGFR-2 IgG1, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастинTM).

25 "Фотодинамическая терапия" при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используют определенные химические вещества, известные, как фотосенсибилизирующие соединения, применяющиеся для лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической

30 терапии включают лечение такими соединениями, как визудинTM и порфирин натрия.

"Ангиостатические стероиды" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11- α -

эпигидрокортизол, кортексолон, 17- α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

"Имплантаты, содержащие кортикостероиды" означают такие соединения, как флуоцинолон и дексаметазон.

5 "Другие химиотерапевтические соединения" включают, но не ограничиваются только ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; мшРНК (малая образующая шпильки РНК) или миРНК; или разные соединения, или 10 соединения, обладающие другим или неизвестным механизмом действия.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических соединений, предназначенных для применения в комбинации с другими лекарственными 15 веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, предпочтительно для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в настоящем изобретении, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в 20 качестве средств, обеспечивающих снижение необходимой дозы или ослабление возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно, одновременно с введением другого лекарственного 25 вещества или после его введения. Соответственно, в объем настоящего изобретения входит комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, указанное соединение, 30 предлагаемое в настоящем изобретении, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или в разных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид,

бекламетазондипропионат, флутиказонпропионат, циклезонид или мометазонфуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB₄, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BPL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD₄, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE₄, такие как циломиласт (арифло®), GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A_{2a}; антагонисты A_{2b} и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как албутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол-фенотерол, прокаторол и, в особенности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинергические или антиму斯卡риновые соединения, в частности, ипратропийбромид, окситропийбромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризингидрохлорид, ацетаминофен, клемастинфумарат, прометазин, лоратадин, деслоратадин, дифенгидрамин и фексофенадингидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

Другими полезными комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности, с антагонистами CCR-5, такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770).

Структура активных соединений, у которых имеются кодовые номера, родовые или торговые названия, приведена в последнем издании справочника

"The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

5 Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с известными терапевтическими процедурами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют в качестве радиосенсибилизирующего средства, в особенности, для лечения опухолей, которые обладают плохой чувствительностью к лучевой терапии.

10 Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможная комбинированная терапия представляет собой прием фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества
15 других терапевтических соединений поочередно или независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Кроме того, или дополнительно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить, в особенности, для лечения опухоли, в комбинации с проведением
20 химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, фототерапии, хирургического вмешательства, или использовать их комбинации. Также возможно применение длительной терапии в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже профилактическая химиотерапия, например, для пациентов,
25 находящихся в группе риска.

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства
30 могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства

можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Соответственно, настоящее изобретение относится к разовой дозированной форме, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства (в случае композиций, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, описанное выше), которые можно объединить с материалами носителей с получением разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента и конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены таким образом, что можно ввести дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

В композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, могут действовать синергетически. Поэтому количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в таких композициях, является меньшим, чем в количество, необходимое при монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В случае таких композиций можно вводить дозу дополнительного терапевтического средства, равную 0,01-1000 мкг/кг массы тела/сутки.

Количество одного или большего количества других терапевтических средств, содержащихся в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, может не превышать количество, которое обычно вводят при использовании

композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество одного или большего количества других терапевтических средств в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество терапевтических средств вводят при дозе, составляющей примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, или примерно 95% от обычно вводимого количества этого средства. При использовании в настоящем изобретении выражение "обычно вводимое" означает количество утвержденного FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) терапевтического средства, которое утверждено FDA для дозировки в соответствии с листком-вкладышем.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции также можно включить в композиции, предназначенные для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовали для предотвращения рестеноза (повторное сближение стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвержены риску образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или ослабить путем предварительного нанесения на устройство покрытия из фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием из соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Типичные иммуноонкологические средства

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое

средство" означает средство, которое является эффективным для усиления, стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может обеспечить синергетический эффект при лечении рака.

Иммуноонкологическим средством может являться, например, малая молекула-лекарственное средство, антитело или биологическая или малая молекула. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются только ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антителом является моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональным антителом является гуманизованное антитело или антитело человека.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) агонист рецептора, стимулирующего (включая совместное стимулирование) сигнал Т-клеток, или (ii) антагонист рецептора, ингибирующего (включая совместное ингибирование) сигнал Т-клеток, оба обеспечивают усиление ответов антиген-специфичных Т-клеток.

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Представителями другого семейства связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, являются молекулы семейства TNF, которые связываются с рецепторами, родственными представителям семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR,

EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток для стимуляции иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и иммуноонкологического средства может обеспечить стимуляцию ответов Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист ингибирующих рецепторов НК-клеток или агонист активирующих рецепторов НК-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист KIR, такой как лирилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249; WO 13/169264; WO 14/036357).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: агонистические средства, которые окружают лигандами позитивные совместно стимулирующие рецепторы, блокирующие средства, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих рецепторов, антагонисты и одно или большее количество средств, которые

системно увеличивают частоту образования противоопухолевых Т-клеток, средства, которые воздействуют на отдельные пути подавления иммунного ответа в микросреде опухоли (например, объединение ингибирующих рецепторов в блоки (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), уменьшение количества или ингибирование Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или путем уменьшения количества *ex vivo* с использованием покрытых антителами к CD25 гранул), ингибирование метаболических ферментов, таких как IDO, или обращение/предотвращение деятельности или уменьшение количества Т-клеток), и средства, которые приводят в действие активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CTLA-4 являются антагонистическое антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к CTLA-4 является ервой (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем вливания. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с рецептором программируемой гибели 1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-1 являются антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к PD-1 является опдиво (ниволумаб), кейтруда (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством может являться пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с фрагментом Fc, содержащимся в IgG1, называющийся AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления

антагонистом PD-L1 являются антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антителом к PD-L1 является MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/079174).

5 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонистом LAG-3 являются антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антителом к LAG3 является BMS-986016 (WO 10/019570, WO 14/008218) или IMP-731, или IMP-321 (WO 08/132601, WO 10 09/044273).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонистом CD137 (4-1BB) является агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD137 является урелумаб или 15 PF-05082566 (WO 12/32433).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом GITR является агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антителом к GITR является BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 20 (WO 006/105021, WO 009/009116) или МК-4166 (WO 11/028683).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из числа следующих: эпикадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF- 25 06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермент, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO 09/73620, WO 09/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

30 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонистом OX40 является агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антителом к OX40 является MEDI-6383 или MEDI-6469.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L являются антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L является RG-7888 (WO 06/029879).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CD40 являются антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD40 является лукатумумаб или дацетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD27 является агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD27 является варилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является MGA271 (антитело к B7H3) (WO 11/109400).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изсатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является иммуностимулирующее средство. Так, например, антитела, блокирующие ингибирующие оси PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные оказывающие воздействие на опухоль Т-клетки и в клинических исследованиях при проведении гистологии показано, что они индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в случае увеличивающегося количества опухолей, включая опухоли некоторых типов, для которых обычно считается,

что они не являются чувствительными к иммунотерапии. См, например, публикацию Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8. Показано, что антитело к PD-1, ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558),
5 обладает способностью увеличивать общую выживаемость для пациентов, страдающих ПКК, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после предшествующей антиангиогенной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство, в частности, индуцирует апоптоз опухолевых клеток.
10 Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенолмебутат (пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является противораковая вакцина. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из числа следующих: сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения бессимптомного или протекающего с минимальными симптомами метастатического устойчивого к кастрации (стойкого к гормону)
15 рака предстательной железы; и талимоген-лагерпарепвек (имлигик®, BioVex/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитическое вирусное терапевтическое средство, утвержденное к применению для лечения нерезектабельных накожных, подкожных и узловых прорастаниях при меланоме. В некоторых вариантах осуществления
20 иммуноонкологическое средство выбрано из числа онколитических вирусных терапевтических средств, таких как пексастимоген-девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирус вакцины с недостатком тимидинкиназы (ТК), разработанный для экспрессирования GM-CSF при печеночно-клеточной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312);
25 пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), тип респираторно-кишечного орфанного вируса (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS, предназначен для лечения множества раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной

железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, разработанный для экспрессирования полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного по отношению к Т-клеточному рецептору белка CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовирус, разработанный для экспрессирования GM-CSF при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы вакцин, разработанные для экспрессирования бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/симптрера йодида натрия человека (hNIS), соответственно, которые использовали в исследованиях перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рака фаллопиевых труб, рака яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус разработанный для экспрессирования GM-CSF при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), фактор роста ТК и вируса вакцины, лишенный вируса вакцины, разработанный для экспрессирования цитозиндезаминазы, которая может превращать пролекарство - 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство - 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, которые направленно действуют на с трудом поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), разработанный аденовирус обозначенный, как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вирус везикулярного стоматита (VSV), разработанный для экспрессирования гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно разработан для экспрессирования антигенов, предназначенных для усиления ответа антиген-специфичных Т-клеток CD8⁺.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются Т-клетки, разработанные для экспрессирования химерного рецептора антигена или CAR. Т-Клетки, разработанные для экспрессирования такого химерного рецептора антигена называются CAR-Т-клетками.

5 Созданы CAR, которые состоят из связывающих доменов, которые могут быть образованы из природных лигандов, одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), образованных из моноклональных антител, специфичных по отношению к антигенам клеточной поверхности, слитых с концевыми доменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета, содержащийся в TCR, который способен генерировать активирующий сигнал в Т-лимфоцитах. После
10 связывания с антигеном такие CAR включаются в пути передачи эндогенных сигналов в эффекторных клетках и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми, которые инициирует комплекс TCR.

15 Так, например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетками являются такие, как описанные в патенте U.S. 8906682 (июнь; во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, включающие внеклеточный домен, содержащий антиген-связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19),
20 слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса рецептора Т-клетка - рецептор антигена (такого как CD3-дзета). При экспрессировании CAR в Т-клетках он может перенаправить распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. В настоящее время
25 проводят более 200 клинических исследований с использованием CAR-Т при целом ряде показаний.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является активатор родственного рецептору ретиноевой кислоты орфанного
30 рецептора γ (ROR γ t). ROR γ t является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и сохранении эффекторных Т-клеток подклассов CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) типа 17, а также в дифференциации IL-17, экспрессирующем субпопуляции клеток врожденного иммунитета, таких как

НК-клетки. В некоторых вариантах осуществления активаторои ROR γ t является LYC-55716 (Lucera), который в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения солидных опухолей (NCT02929862).

5 В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynaavax). SD-101 является иммуностимулирующим CpG, который используют в исследовании В-клеточной, фолликулярной лимфомы и лимфомы других типов лимфомы (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно
10 применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают в урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к
15 NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), моноклональное антитело к MMP9; МК-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из числа следующих: элотузумаб, мифамуртид, агонист или активатор Toll-подобного рецептора и активатор ROR γ t.

25 В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15 (rhIL-15). rhIL-15 изучали в клинических исследованиях в качестве средства лечения меланомы и почечноклеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888), и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах
30 осуществления иммуностимулирующим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из

синтетической формы эндогенного IL-15, образующего комплекс с растворимым связывающим IL-15 белком альфа-цепи рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который прошел фазу 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких и
5 плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантным интерлейкином человека 12 (rhIL-12) является NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
10 выбрано из числа описанных в публикации Jerry L. Adams et. al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В одном варианте осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа средств, приведенных в качестве примера в таблице 1 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых
15 вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, направленно действующая на иммуноонкологическую мишень, выбранную из числа перечисленных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, выбранная из числа приведенных в таблице 2
20 публикации Jerry L. Adams et. al.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
выбрано из числа малых молекул - иммуноонкологических средств, описанных в публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic
25 agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329, содержание которой во всей его полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, направленно действующее на пути, описанные в публикации Peter L. Toogood.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
30 выбрано из числа описанных в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах

осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®). В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки, которые высвобождают цитокины и индуцируют повышенную регуляцию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS, находящихся в фоновых клетках. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки и это приводит к индуцированию лизиса фоновых клеток. В некоторых вариантах осуществления фоновые клетки находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления лизис фоновых клеток происходит вблизи активированных с помощью BiTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают опухолевый специфический антиген (ТАА) клеток негативного рака. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают клеток негативного рака EGFR. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются выращенные *ex vivo* инфильтрующиеся в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция биспецифических антител или химерные рецепторы антигенов (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухолевыми специфическими поверхностными антигенами (ТАА).

Типичные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в настоящем изобретении.

5 Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении означает средства, применимые для предотвращения того, что раковые клетки не подвергаются воздействию иммунной системы пациента. Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен, как "истощение Т-клеток", которое возникает в результате постоянного воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в роли 10 контрольных точек иммунного ответа, предназначенных для предотвращения неконтролируемых иммунных ответов.

PD-1 и совместно ингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), аттенуатор В- и Т-лимфоцитов 15 (BTLA; CD272), белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных "привратников", которые позволяют внеклеточной информации определять, будет ли протекать развитие клеточного цикла и других 20 внутриклеточных процессов передачи сигналов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1. Антитело к PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и предотвращает связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом 25 блокируется способность опухоли подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является биологическое терапевтическое средство или малая молекула. В другом варианте осуществления ингибитором контрольных точек является 30 моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью гуманизированное антитело, белок слияния или их комбинация. В другом варианте осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из числа следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1,

В7-Н3, В7-Н4, ВТLА, НVЕМ, ТИМ3, GАL9, LАG3, VISTА, KIR, 2В4, CD160, CGEN-15049, СНК 1, СНК2, А2аR, лиганды семейства В-7 или их комбинация. В дополнительном варианте осуществления ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из числа
5 следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, В7-Н3, В7-Н4, ВТLА, НVЕМ, ТИМ3, GАL9, LАG3, VISTА, KIR, 2В4, CD160, CGEN-15049, СНК 1, СНК2, А2аR, лиганды семейства В-7 или их комбинация. В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцина или их комбинация. В
10 другом варианте осуществления интерлейкином является IL-7 или IL-15. В предпочтительном варианте осуществления интерлейкином является гликозилированный IL-7. В дополнительном варианте осуществления вакциной является вакцина на основе дендритных клеток (ДК).

Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое со
15 статистически значимым результатом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулы-ингибиторы или они могут включать антитела или их антиген-связывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами
20 рецепторов контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их.

Иллюстративные молекулы-контрольные точки, на которые можно направленно воздействовать путем блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, В7-Н3, В7-Н4, ВТLА, НVЕМ, GАL9, LАG3, ТИМ3, VISTА, KIR, 2В4 (относится к семейству молекул
25 CD2 и экспрессируется во всех NK-, $\gamma\delta$ -клетках и Т-клетках памяти CD8⁺-($\alpha\beta$)), CD160 (также называющийся BY55), CGEN-15049, киназы СНК 1 и СНК2, А2аR и различные лиганды семейства В-7. Лиганды семейства В7 включают, но не ограничиваются только ими, В7-1, В7-2, В7-DC, В7-Н1, В7-Н2, В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5, В7-Н6 и В7-Н7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или
30 их антиген-связывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или большим количеством следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, ВТLА, НVЕМ, ТИМ3, GАL9, LАG3, VISTА, KIR, 2В4, CD 160 и CGEN-15049, или

ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелиумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело к OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (антитело к B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS- 936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилимумаб (антитело к ингибитору контрольных точек CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

10 В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: антагонист PD-1, антагонист PD-L1 и антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ниволумаб (опдиво®), ипилимумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из числа
15 следующих: ниволумаб (антитело к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаб (антитело к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилимумаб (антитело к CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаб (антитело к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca) и атезолизумаб (антитело к PD-L1, тецентрик®,
20 Genentech).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ламбролизумаб (МК-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирилумаб, IPH2101,
25 пембролизумаб (кейтруда®) и тремелиумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа являются REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, которое исследовали с участием пациентов, страдающих базально-клеточной карциномой (NCT03132636); НМКРЛ (NCT03088540); плоскоклеточной
30 карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы;

авелумаб (бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полностью гуманизированное антитело IgG1 к PD-L1, его используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и прогрессирующих или метастатических солидных опухолей. Трелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к CTLA-4, который использовали в клинических исследованиях для ряда показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) является антителом к CTLA4, которое проходит фазу 1 клинических исследований прогрессирующих солидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT03099109). MBG453 (Novartis) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании прогрессирующих злокачественных опухолей (NCT02608268).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор иммунорецептора Т-клеток, содержащего домены Ig и ITIM,

или TIGIT, иммунорецептор некоторых Т-клеток и NK-клеток. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed) моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, используют в исследовании глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron) также является антителом к LAG-3 и его используют в исследовании злокачественных опухолей (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) является белком слияния LAG-3-Ig, его используют в исследованиях меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833) и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, агонисты которые изучают в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях метастатического рака почки (NCT03092856), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к OX40, проходит фазу 1 исследования раковых заболеваний (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях прогрессирующих солидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), используют в исследованиях с участием пациентов, страдающих колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к OX40, используют в исследовании прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называемого 4-1BB).

Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (NCT02951156), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях меланомы и рака кожи (NCT02652455), и глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в клинических исследованиях, включают вариумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичников, колоректального рака, почечноклеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом (NCT01460134), и глиомы и астроцитомы (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцированного глюкокортикоидом рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях злокачественной меланомы и других злокачественных солидных опухолей (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), молекула-агонистический гексамерный лиганд GITR, содержащий домен Fc IgG1 человека, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02583165).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого совместного стимулятора Т-клеток (ICOS, также известного, как CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое

антитело к ICOS, используют в исследовании лимфомы (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02904226).

5 Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, используют в исследованиях лейкозов (NCT01687387,
10 NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma), используют в исследованиях миеломы (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами
15 длинного цитоплазматического концевое сегмента (KIR3DL2), используют в исследовании лимфомы (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47, ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях, включают ALX-
20 148 (Alexo Therapeutics), (SIRPa) антагонистического типа, который связывается с CD47 и предотвращает опосредуемую с помощью CD47/SIRPa передачу сигнала, проходит фазу 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный путем связывания N-концевого связывающего CD47 домена SIRPa с доменом Fc,
25 содержащимся в IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращает передачу макрофагам его сигнала "не есть", проходит фазу 1 клинических исследований (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, используют в исследовании лейкозов (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), используют в исследованиях колоректальных
30 неоплазий и солидных опухолей (NCT02953782), острого миелолейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают

в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02754141).

5 Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный, как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые изучают в клинических исследованиях, включают МК-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, используют в
10 исследовании лимфомы (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, проходит фазу 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

В некоторых вариантах осуществления ингибирование/разложение STAT3 может существенно улучшить индуцируемую посредством ЦДН (циклические
15 динуклеотиды) передачу сигнала STING и противоопухолевый иммунитет (Pei et al., *Can. Lett.* 2019, 450:110).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397,
20 Плеххикон), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного
25 рака рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-
илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для
30 перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02829723).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора

NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, используют в исследованиях неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфолейкоза (NCT02557516).

5 В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или пидилизумаб.

ПРИМЕРЫ

Общие методики синтеза

10 Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими. Температуры указаны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно при давлении, примерно равном от 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов,
15 промежуточных продуктов и исходных веществ подтверждали с помощью стандартных аналитических методик, например, с помощью микроанализа и спектроскопических методик, например, МС (масс-спектрометрия), ИК (инфракрасная спектроскопия), ЯМР (ядерный магнитный резонанс).
Используемые аббревиатуры являются такими, как принято в данной
20 области техники.

Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие реагенты, растворители и катализаторы, использовавшиеся для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам
25 органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенным в
30 представленных ниже примерах.

Все реакции проводили в атмосфере азота или аргона, если не указано иное.

Исследования с помощью протонного ЯМР (^1H ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В случае некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, один или большее количество сдвигов ^1H перекрываются с сигналами остаточных протонов растворителя; эти сигналы не
 5 указаны в экспериментальном разделе, приведенном ниже в настоящем изобретении.

Аналитические приборы

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия)	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MCD VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц) 400,13; ядро: ^1H ; количество сканирований: 8
Препаративная ВЭЖХ	системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия)	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая КНЖХ (капиллярная надкритическая жидкостная хроматография)	Agilent Technologies 1290 Infinity
Препаративная КНЖХ	Waters SFC Prep 80

10
 Исследование с помощью ЖХМС в кислой среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором MS [ЭР+ (электрораспыление в режиме
 15 положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонкой Chromolith Flash RP-18e, 25×2,0 мм, при элюировании с помощью 0,0375 об.% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФК в ацетонитриле (растворитель В). Другие исследования с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенного
 20 с детектором по массе Agilent 6120. Используемой колонкой являлась ВЕН С18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетата аммония в 0,1%

растворе муравьиной кислоты в воде и (B) 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Исследование с помощью ЖХМС в щелочной среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором MS [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонками Xbridge C18, 2,1×50 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мкм, или колонками Kinetex EVO C18, 2,1×30 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мкм, при элюировании с помощью 0,05 об.% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (растворитель A) и ацетонитрила (растворитель B).

Методика анализа с помощью ВЭЖХ: исследование с помощью ВЭЖХ проводили с использованием колонки XBridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (A) 0,1% аммиака в воде и (B) 0,1% аммиака в ацетонитриле.

Методика анализа с помощью препаративной ВЭЖХ: соединение очищали с использованием Shimadzu LC-20AP и УФ (ультрафиолетового) детектора. Используемой колонкой являлась X-BRIDGE C18, (250×19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (A) 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде и (B) ацетонитрил. В методике с использованием щелочной среды использовали (A) 5 мМ бикарбоната аммония и 0,1% NH_3 в воде и (B) ацетонитрил или (A) 0,1% раствор гидроксида аммония в воде и (B) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при длине волны, равной 202 и 254 нм.

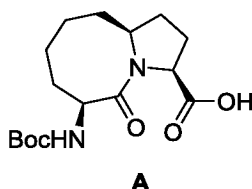
Методика ЯМР: Спектры 1H ЯМР снимали с использованием Bruker Ultra Shield Advance, 400 МГц/зонд: 5 мм (BBFO). Химические сдвиги приведены в част./млн.

Как описано в приведенных ниже примерах, в некоторых типичных вариантах осуществления соединения получали в соответствии с приведенными ниже общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие методики описывают синтез некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже общие методики и другие методики, известные

специалисту с общей подготовкой в данной области техники, можно использовать для получения всех соединений и подклассов и типов каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

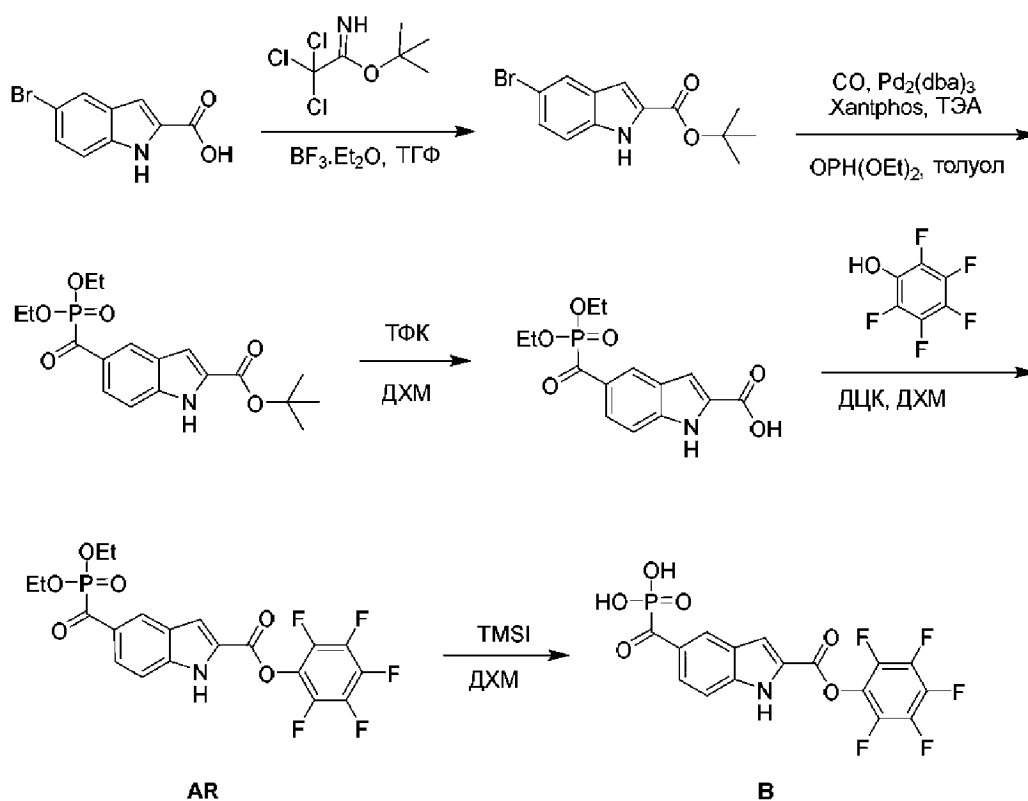
Промежуточные продукты:

- 5 (3S,6S,10aS)-6-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a]азоцин-3-карбоновая кислота (промежуточный продукт A)



- 10 (3S,6S,10aS)-6-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a]азоцин-3-карбоновую кислоту синтезировали так, как это описано в публикациях Sun, Haiying; Nikolovska-Coleska, Zaneta; Lu, Jianfeng; Meagher, Jennifer L.; Yang, Chao-Yie; Qiu, Su; Tomita, York; Ueda, Yumi; Jiang, Sheng; Krajewski, Krzysztof; Roller, Peter P.; Stuckey, Jeanne A.; Wang, Shaomeng, Journal of the American Chemical Society, Volume: 129, Issue: 49, Pages: 15279-15294, и WO 2007/130626, содержание каждой из которых включено в настоящее
- 15 изобретение в качестве ссылки

2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота (промежуточный продукт B) и 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточный продукт AR)



Стадия 1 - трет-Бутил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору 5-бром-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (20,00 г, 83,31 ммоль, регистрационный № CAS: 7254-19-5) в ТГФ

- 5 (тетрагидрофуран, 250,00 мл) в атмосфере азота при 25°C порциями добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидат (45,51 г, 208,29 ммоль). К полученной выше смеси при 0°C в течение 10 мин по каплям добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,36 г, 16,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ (комнатная температура) в течение ночи. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным
- 10 раствором Na_2CO_3 (200 мл) и смесь разбавляли водой (100 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), объединенные органические слои промывали водой (3×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После
- 15 фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ (петролейный эфир)/ EtOAc (20/1) и получали искомое соединение (22,8 г, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 1,57 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР (ионизация электрораспылением), m/z): $[(M-1)]^- = 293,9, 295,9$

Стадия 2 - трет-Бутил-5-((диэтоксифосфорил)карбонил)-1Н-индол-2-карбоксилат

При перемешивании к смеси трет-бутил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (20,00 г, 67,53 ммоль) в толуоле (300,00 мл) при КТ порциями добавляли

5 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (3,5 г, 3,4 ммоль), XantPhos (1,96 г, 3,38 ммоль) и ТЭА (триэтиламин, 6,84 г, 67,53 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью СО и перемешивали в атмосфере СО, подаваемого из баллона (~1 атм.), при 25°С в течение 10 мин. Затем к

10 полученной выше смеси добавляли диэтилфосфонат (9,32 г, 67,53 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере СО при 90°С в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (дихлорметан, 3×15 мл). Фильтрат концентрировали при

15 пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: сферические частицы, С18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,05% МК (муравьиная кислота)), подвижная фаза В: АЦН (ацетонитрил); скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим (В, %): 5~5%, 8 мин; 40~70%, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254 нм; ВУ (время удерживания) = 35 мин; и получали

20 искомое соединение (18 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 4H), 1,58 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,0 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 382,1.

Стадия 3 - 5-((Диэтоксифосфорил)карбонил)-1Н-индол-2-карбоновая кислота

25 При перемешивании к раствору трет-бутил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Н-индол-2-карбоксилата (55,00 г, 144,22 ммоль) в ДХМ (1100 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (500 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения

30 полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (1000 мл) и получали искомое соединение (46 г, выход 98%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m,

1H), 7,39 (dd, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 4,21-4,18 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Гц, 6H);
ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 326,1.

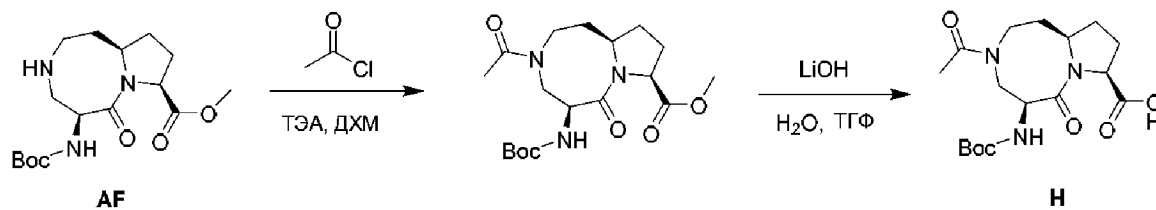
Стадия 4 - 2,3,4,5,6-Пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточный продукт AR)

5 При перемешивании к раствору 5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1H-индол-2-карбоновой кислоты (100,00 г, 307,45 ммоль) и пентафторфенола (84,89 г, 461,17 ммоль) в ДХМ (1,50 л) на воздухе при КТ добавляли ДЦК (95,15 г, 461,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на
10 фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема ДХМ, равного 300 мл, и смесь разбавляли гексаном (1 л). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали гексаном (3×100 мл) и получали искомое соединение (150 г, содержало следовые количества ДЦМ
15 (дицилогексилмочевина)) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5 - 2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1H-индол-2-карбоксилата (65,00 г, 132,30 ммоль)
20 в безводном ДХМ (1300 мл) в атмосфере аргона при КТ по каплям добавляли TMSI (триметилсилилийодид, 79,42 г, 396,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при КТ в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в сухом MeCN (500 мл), затем к раствору по каплям добавляли насыщенный
25 водный раствор Na₂S₂O₃ (50 мл) до тех пор, пока темно-коричневый цвет раствора не менялся на светло-желтый и образовывался осадок. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью АЦН/вода (10/1, 50 мл, трижды) и собирали. Собранное твердое вещество растирали с Et₂O (500 мл) и получали искомое соединение (45 г, 78%) в виде почти белого твердого
30 вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): (M+1)⁺ 434,0.

(5S,8S,10aR)-3-Ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]дiazоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт H)



Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-3-ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

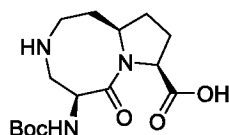
К раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (4,44 г, 13,01 ммоль, промежуточный продукт AF) в ДХМ (50,00 мл) при 0°C добавляли ТЭА (3,95 г, 39,02 ммоль) и ацетилхлорид (1,53 г, 19,51 ммоль), затем смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: CH₃CN в воде (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 25% до 40% за 15 мин; детектирование: УФ, 220/254 нм) и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (4,55 г, выход 91%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,84 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,50 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 14,3, 10,7 Гц, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,97 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M + 1)]⁺ = 384,1.

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-3-Ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-3-ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (4,5 г) в ТГФ (50,0 мл) при КТ порциями добавляли H₂O (50,0 мл) и LiOH (5,29 г, 221 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь подкисляли до pH=6 водным раствором HCl (1 M). Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2×10,0 мл). Затем его сушили в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃) δ 5,87 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,54 (t, J

= 8,3 Гц, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,35 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01-1,98 (s, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M + 1)]⁺ = 370,2.

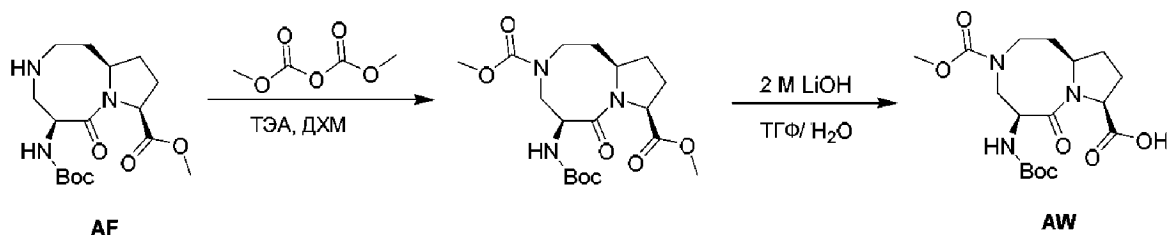
5 (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,5]диазацин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт AF)



AF

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,5]диазацин-8-карбоновую кислоту синтезировали так, как это описано в WO2011050068 A2, 2011-04-28.

10 (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазацин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт AW)



AF

AW

15 Стадия 1 - 3,8-Диметил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазацин-3,8-дикарбоксилат

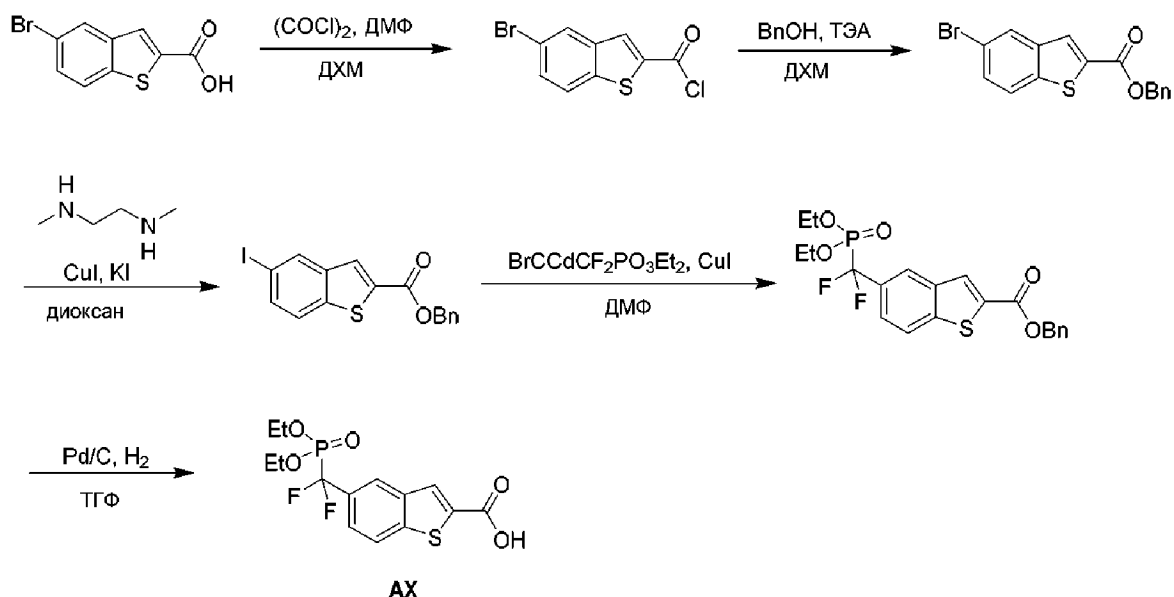
При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,5]диазацин-8-карбоксилата (10,00 г, 29,29 ммоль, промежуточный продукт AF) и ТЭА (5,93 г, 58,58 ммоль) в ДХМ (200 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метилметилдикарбонат (5,85 г, 43,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (200 мл), затем реакционную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования 25 фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (13 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400

МГц, хлороформ-d) δ 5,60-5,56 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,08-3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,37 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 400,2.

5 Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору 3,8-диметил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-3,8-дикарбоксилата (13,00 г) в ТГФ (30 мл) при КТ добавляли LiOH (3,90 г, 162,7 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 20 до 50% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 38% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (10,3 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,95-5,55 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,96-3,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,30 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 2H), 2,07-1,66 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

20 5-((Дизтоксифосфорил)дифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт АХ)



Стадия 1 - 5-Бром-1-бензотиофен-2-карбонилхлорид

При перемешивании к раствору 5-бром-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (60 г, 233 ммоль, регистрационный № CAS: 7312-10-9) в ДХМ (2000 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли (COCl)₂ (44,43 г, 350 ммоль) и ДМФ (2 мл, 25,91 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50 г, выход 78%).

Стадия 2 - Бензил-5-бром-1-бензотиофен-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору 5-бром-1-бензотиофен-2-карбонилхлорида (80 г, 290 ммоль) и ТЭА (80,71 мл, 580,7 ммоль) в ДХМ (4000 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли фенилметанол (47,09 г, 435 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×500 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/ЭА (10:1) и получали искомое соединение (80 г, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49-8,41 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H),

7,85-7,79 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 5,44-5,33 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 347,5, 349,5.

Стадия 3 - Бензил-5-йод-1-бензотиофен-2-карбоксилат

Герметизированный сосуд объемом 400 мл, снабженный стержнем для
5 магнитной мешалки, заполняли аргоном, затем добавляли бензил-5-бром-1-
бензотиофен-2-карбоксилат (10 г, 29 ммоль), CuI (548,48 мг, 2,88 ммоль), NaI
(8,59 г, 57,3 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амин (2 мл, 0,576 ммоль) и
диоксан (150 мл). Реакционный сосуд еще 3 раза заполняли аргоном, затем смесь
10 перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь
охлаждали до КТ и реакцию останавливали водным раствором хлорида аммония.
Затем реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3),
промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
концентрировали в вакууме. Оставшийся неочищенный продукт очищали с
15 помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА (этилацетат) = 10:1) и
получали искомое соединение (9 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества.
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58-8,51 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,91-7,82 (m,
1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 5,29-5,21 (m, 2H).
ГХ/МС (ИЭР, m/z): [(M)]⁺ = 394,0

20 Стадия 4 - Бензил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-
карбоксилат

К раствору диэтилбромдифторметилфосфоната (13,48 г, 50,48 ммоль) в
ДМФ (30 мл) при 25°C добавляли кадмий (10,01 г, 89,03 ммоль) и смесь
перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 4 ч. Затем
непрореагировавший кадмий удаляли путем фильтрования в атмосфере N₂ и
25 фильтрат при КТ обрабатывали с помощью CuCl (5,05 г, 50,99 ммоль) и бензил-
5-йод-1-бензотиофен-2-карбоксилатом (10,00 г, 25,37 ммоль). Полученную смесь
перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 20 ч. После завершения
реакцию при КТ останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (500 мл)
и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×800 мл).
30 Объединенные органические слои промывали рассолом (8×300 мл), и сушили
над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при
пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с
обращенной фазой (колонок: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А:

вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-95% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 95% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (9 г, выход 78%) в виде белого

5 твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21-8,14 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 5,45-5,39 (m, 2H), 4,30-4,11 (m, 4H), 1,39-1,28 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 455,2$.

Стадия 5 - 5-[(Диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

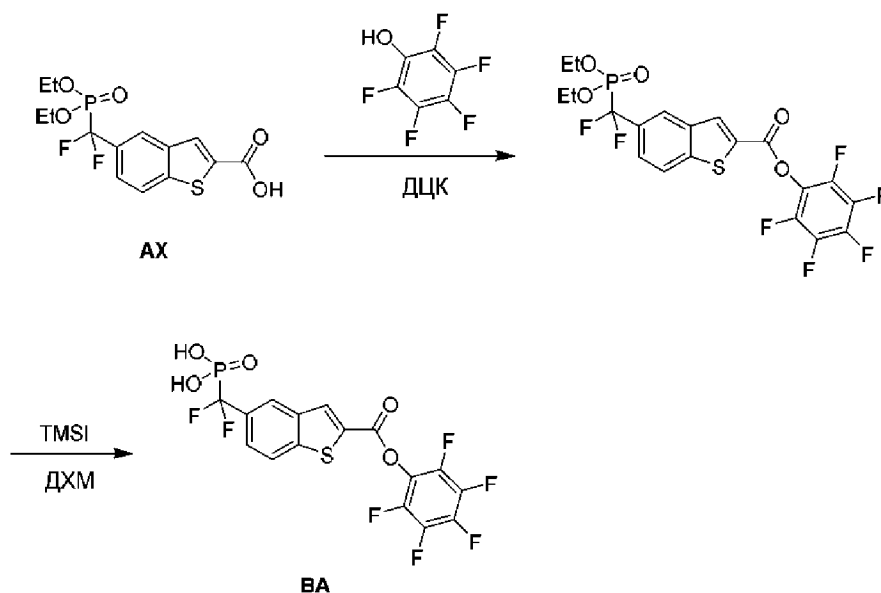
10 К раствору бензил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (9,00 г, 19,80 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (716,62 мг, 6,73 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25°C в течение 16 ч. После

15 завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×100 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный

20 режим: 20-55% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,5 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества (100 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,67 (s, 1H), 8,31-8,20 (m, 3H), 7,64-7,52 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 365,3$.

25

Дифтор-[2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5-ил]метилфосфоновая кислота (промежуточный продукт ВА)



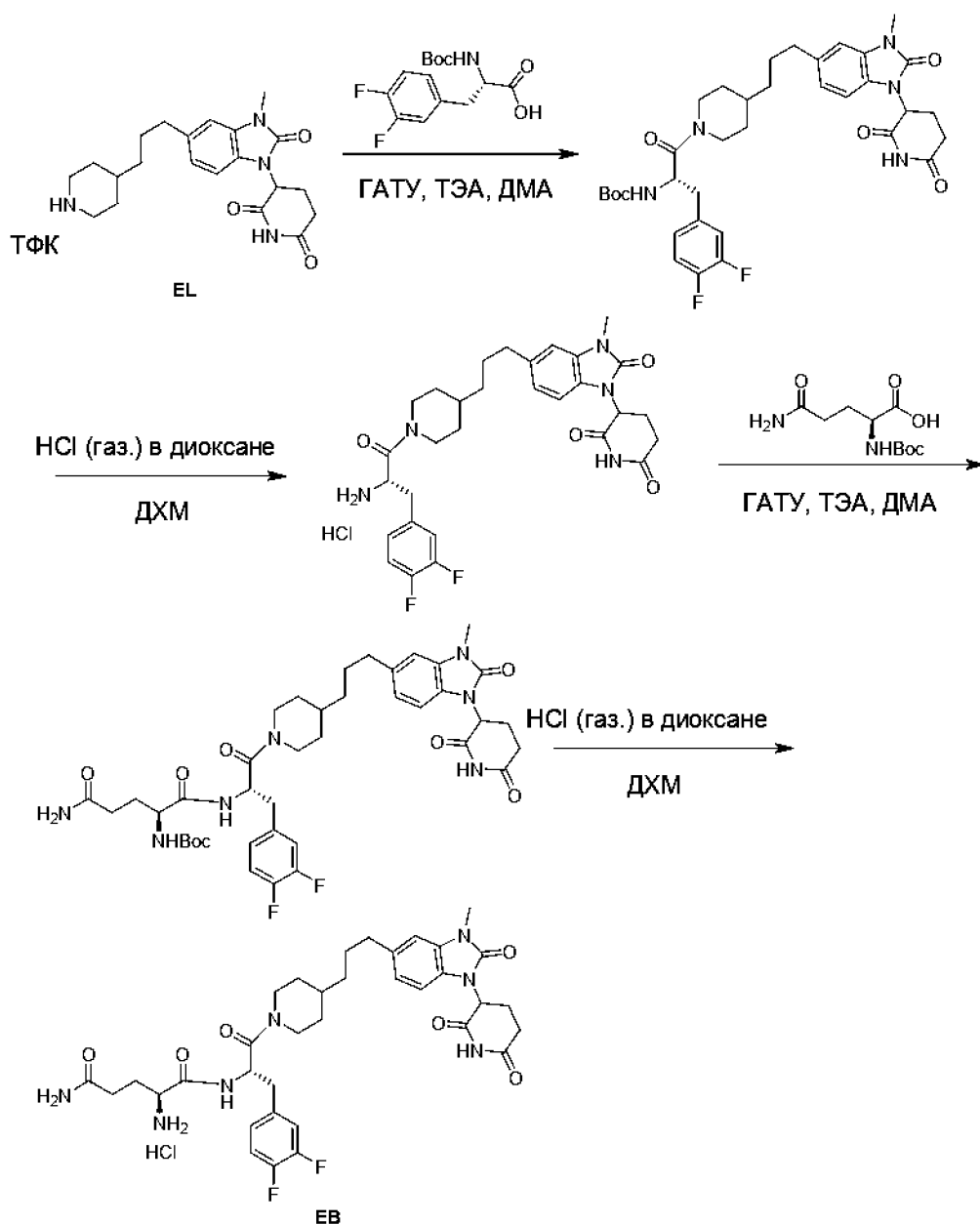
Стадия 1 - 2,3,4,5,6-Пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилат

При перемешивании к смеси 5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,74 ммоль, промежуточный продукт AX) и пентафторфенола (0,56 г, 3,04 ммоль) в ДХМ (15 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ДЦК (0,85 г, 4,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл).
10 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученную смесь суспендировали в гексанах (500 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали гексанами (3×50 мл) и получали искомое соединение (900 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35-8,28 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,15-8,09(m, 1H), 7,78-7,64 (m, 1H), 4,21-3,99 (m, 4H), 1,35-1,21 (m, 6H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 531,5.

Стадия 2 - Дифтор-[2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5-ил]метилфосфоновая кислота в виде белого твердого вещества

При перемешивании к раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (900 мг, 1,70 ммоль) в ДХМ (15 мл) в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли TMSI (1697 мг, 8,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 15 мин. После завершения полученную смесь концентрировали

- при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-75% В за 30 мин; скорость потока: 90 мл/мин; детектирование: 220/254 нм;
- 5 искомые фракции собирали при 65% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (600 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,61-8,55 (m, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 475,5$.
- 10 (2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמיד (промежуточный продукт EB)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат

- 5 При перемешивании к раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (1,00 г, 2,38 ммоль, промежуточный продукт EL) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенил)пропановой кислоты (0,79 г, 2,61 ммоль, регистрационный № CAS: 198474-90-7) в ДМА (N,N-диметилацетамид, 10,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (1,17 г, 3,09 ммоль) и ТЭА (0,96 г, 9,49 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч.
- 10

После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с
обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А:
вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-
80% В за 25 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм;
5 искомые фракции собирали при 75% В и концентрировали при пониженном
давлении) и получали искомое соединение (1,1 г, выход 69%) в виде белого
твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38-8,33 (m, 1H), 7,11-
6,81 (m, 6H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,50-5,42 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,85-4,80 (m,
1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,06-2,71 (m, 6H), 2,67-2,43
10 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,29-1,01 (m, 3H), 0,96-
0,68 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 668,3.

Стадия 2 - 3-[5-(3-[1-[(2S)-2-Амино-3-(3,4-
дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил]пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-
бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид

15 При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-
(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-
ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамата (1,10 г, 1,65 ммоль) в
ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор HCl
(газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл) и реакционную смесь перемешивали в
20 течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и
получали искомое соединение (900 мг, выход 90%) в виде белого твердого
вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,31-7,21 (m, 2H), 7,14-6,89 (m, 4H),
5,40-5,28 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 3,42 (s,
3H), 3,20-2,54 (m, 9H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,81-1,39 (m, 5H), 1,35-0,97 (m, 3H),
25 0,91-0,69 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 568,7.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-
(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-
ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил} пропил]карбамат

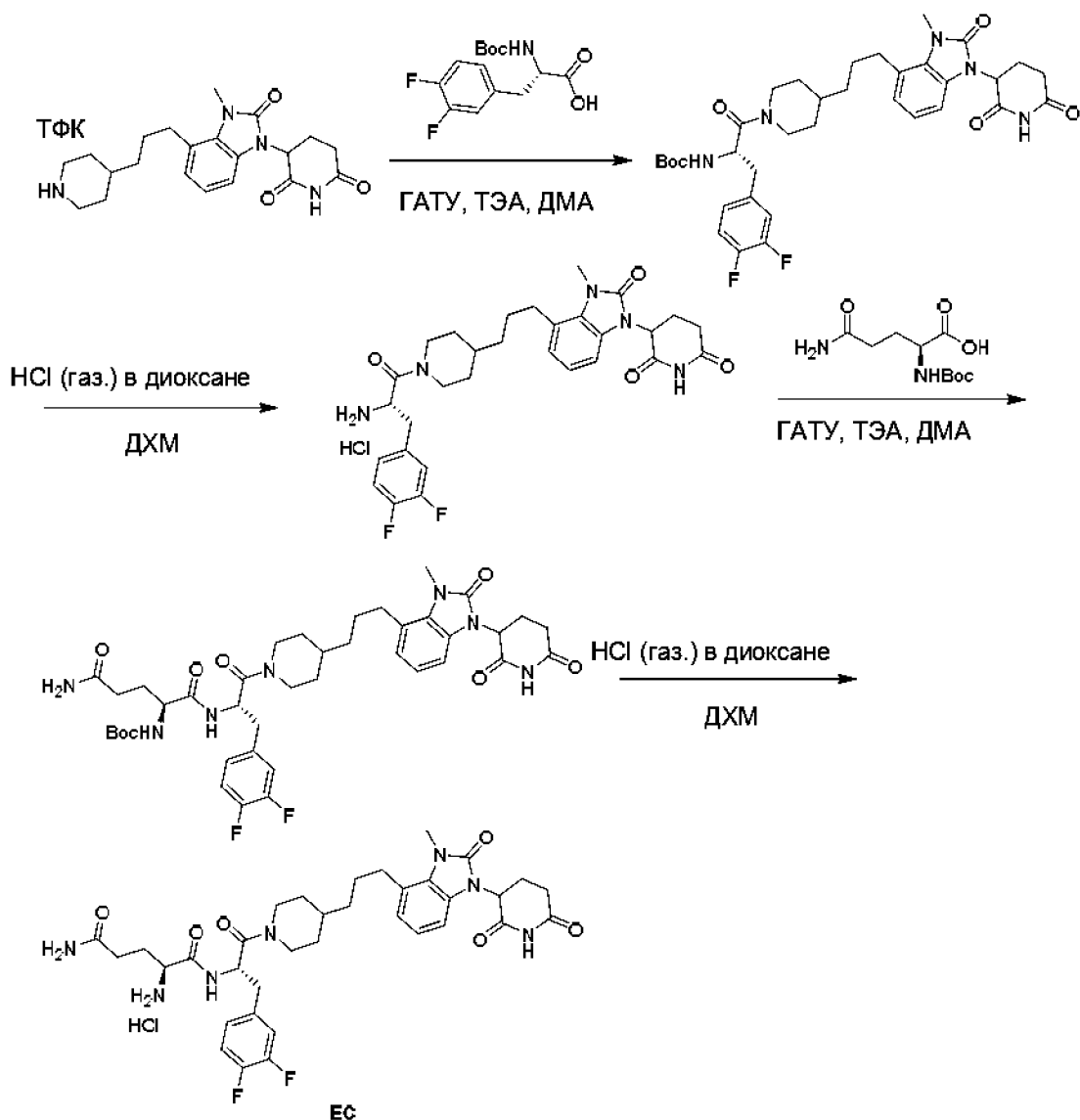
30 При перемешивании к раствору 3-[5-(3-{1-[(2S)-2-амино-3-(3,4-
дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил} пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-
бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (900 мг, 1,49 ммоль) и (2S)-
2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (366,9 мг, 1,49
ммоль) в ДМА (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (736,42

мг, 1,937 ммоль) и ТЭА (603,02 мг, 5,960 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash™ C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-70% В за 25 мин; скорость потока: 90 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 65% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (1 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,53-9,28 (m, 1H), 7,89-7,75 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,96-6,64 (m, 6H), 6,31-6,15 (m, 1H), 5,63-5,50 (m, 1H), 5,39-5,18 (m, 1H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,50 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,05-2,39 (m, 8H), 2,30-2,21 (m, 3H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29-0,96 (m, 3H), 0,99-0,79 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 796,6.

15 Стадия 4 - (2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמידгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамата (1 г, 1 ммоль) в диоксане (10 мл, 120 ммоль) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (10 мл, 200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (900 мг, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,26-7,14 (m, 2H), 7,10-6,90 (m, 4H), 5,37-5,30 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 3H), 3,11-2,89 (m, 4H), 2,88-2,36 (m, 7H), 2,22-1,94 (m, 3H), 1,76-1,05 (m, 8H), 0,85-0,64 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 696,2.

30 (2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמיד (промежуточный продукт ЕС)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат

- 5 При перемешивании к раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (1,00 г, 2,38 ммоль, промежуточный продукт EM) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенил)пропановой кислоты (0,72 г, 2,39 ммоль, регистрационный № CAS: 198474-90-7) в ДМА (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (1,17 г, 3,09 ммоль) и ТЭА (0,96 г, 9,48 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения
- 10 реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-85% В за 25 мин; скорость потока: 65 мл/мин; 5 детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 73% В и концентрировали при пониженном давлении; и получали искомое соединение (1,1 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36-8,33 (m, 1H), 7,11-6,81 (m, 6H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 10 3,48-3,42 (m, 3H), 3,06-2,71 (m, 6H), 2,67-2,43 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,29-1,01 (m, 3H), 0,96-0,68 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 668,3.

Стадия 2 - 3-[4-(3-{1-[(2S)-2-Амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил}пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид 15

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамата (1,10 г, 1,65 ммоль) в диоксане (10,00 мл, 118,04 ммоль) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор 20 HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл, 175,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (900 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,31-7,21 (m, 2H), 7,14-6,89 (m, 4H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 25 3,77-3,58 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 3H), 3,20-2,54 (m, 9H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,81-1,39 (m, 5H), 1,35-0,97 (m, 3H), 0,91-0,69 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 568,7.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамат 30

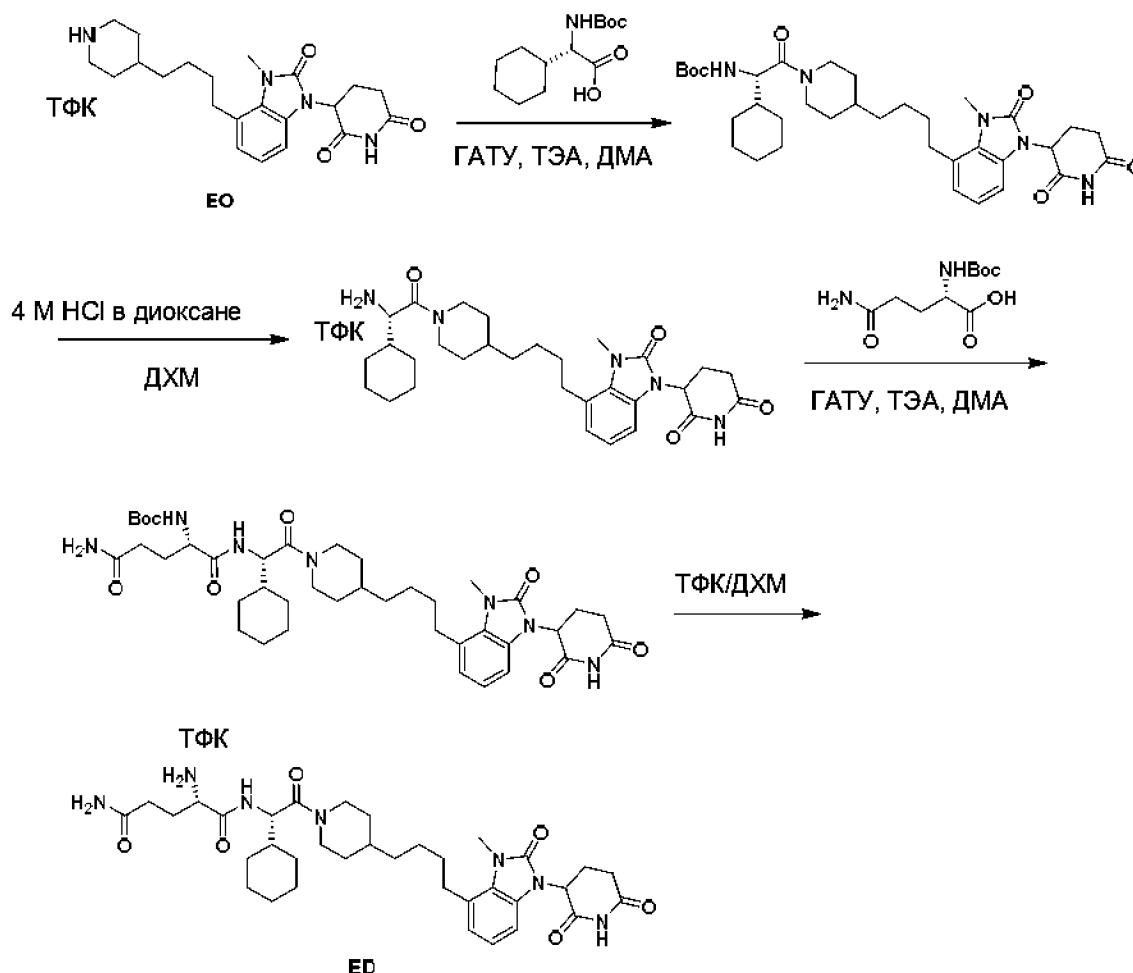
При перемешивании к раствору 3-[4-(3-{1-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил}пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (900 мг, 1,49 ммоль) м (2S)-

2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (366,89 мг, 1,490 ммоль) в ДМА (10 мл, 110 ммоль) в атмосфере азота при КТ добавляли ГАТУ (736,42 мг, 1,937 ммоль) и ТЭА (603,02 мг, 5,959 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 300 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-70% В за 25 мин; скорость потока: 90 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 65% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (1 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,53-9,28 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,96-6,64 (m, 6H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 5,39-5,18 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 3H), 3,05-2,39 (m, 8H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29-0,96 (m, 3H), 0,99-0,79 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 796,6.

Стадия 4 - (2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמידгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамата (1 г, 1 ммоль) в диоксане (10 мл, 120 ммоль) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (10 мл, 120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (900 мг, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,26-7,14 (m, 2H), 7,10-6,90 (m, 4H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 3H), 3,11-2,89 (m, 4H), 2,88-2,36 (m, 7H), 2,22-1,94 (m, 3H), 1,76-1,05 (m, 8H), 0,85-0,64 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 696,2.

(2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]пентандиаמיד (промежуточный продукт ED)



5 Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат

10 При перемешивании к раствору 3-{3-метил-2-оксо-4-[5-(пиперидин-4-ил)пентил]-1,3-бензодиазол-1-ил} пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (2,8 г, 5,5 ммоль, промежуточный продукт EO) и (S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)уксусной кислоты (1,55 г, 6,03 ммоль, регистрационный № CAS: 109183-71-3) в ДМА (25 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли ТЭА (3,81 мл, 27,4 ммоль) и ГАТУ (2,50 г, 6,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1

15 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 15 до 45% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; 5
искомые фракции собирали при 38% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (2,26 г, выход 65%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,40 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 12,5, 5,3 Гц, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 10
3H), 3,12-2,86 (m, 4H), 2,86-2,62 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,85-1,58 (m, 9H), 1,54-1,39 (m, 12H), 1,36-1,22 (m, 3H), 1,17-0,99 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 638,4.

Стадия 2 - 3-[4-(4-{1-[(2S)-2-Амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}бутил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-
15 дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамата (2,26 г, 3,54 ммоль) в ДХМ (40 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (8 мл). Полученную 20
смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (20 мл) и осадившиеся твердые вещества сушили в вакууме и получали искомое соединение (2,48 г) в виде желтого полужидкого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 538,4.

25 Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамоил}пропил]карбамат

При перемешивании к раствору 3-[4-(4-{1-[(2S)-2-амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}бутил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-
30 ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (2,48 г, 3,901 ммоль) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,06 г, 4,29 ммоль, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДМА (20 мл) в атмосфере азота 0°С порциями добавляли ТЭА (2,71 мл, 19,5 ммоль) и ГАТУ (1,78 г, 4,68 ммоль) при.

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении.

Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой

(колонок: WelFlash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением

5 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 25 до 55% В за 30

мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции

собирали при 54% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали

искомое соединение (2,6 г, 87,01%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР

(400 МГц, хлороформ-d) δ 9,01-8,75 (m, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,99 (td, J =

10 7,8, 4,2 Гц, 1H), 6,89 (dt, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 6,76-6,60 (m, 2H), 5,89-5,68 (m, 1H),

5,40-5,21 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,03-

3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,84-2,69 (m, 2H),

2,64-2,53 (m, 1H), 2,43-2,16 (m, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,89-1,57 (m, 10H), 1,52-

1,42 (m, 12H), 1,38-0,91 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 766,4.

15 Стадия 4 - (2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-
диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил} пиперидин-
1-ил)-2-оксоэтил]пентандиамида трифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(1S)-1-
циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-

20 бензодиазол-4-ил]бутил} пиперидин-1-ил)-2-

оксоэтил]карбамоил} пропил]карбамата (2,6 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) в

атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (10 мл). Полученную смесь

перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения

реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток

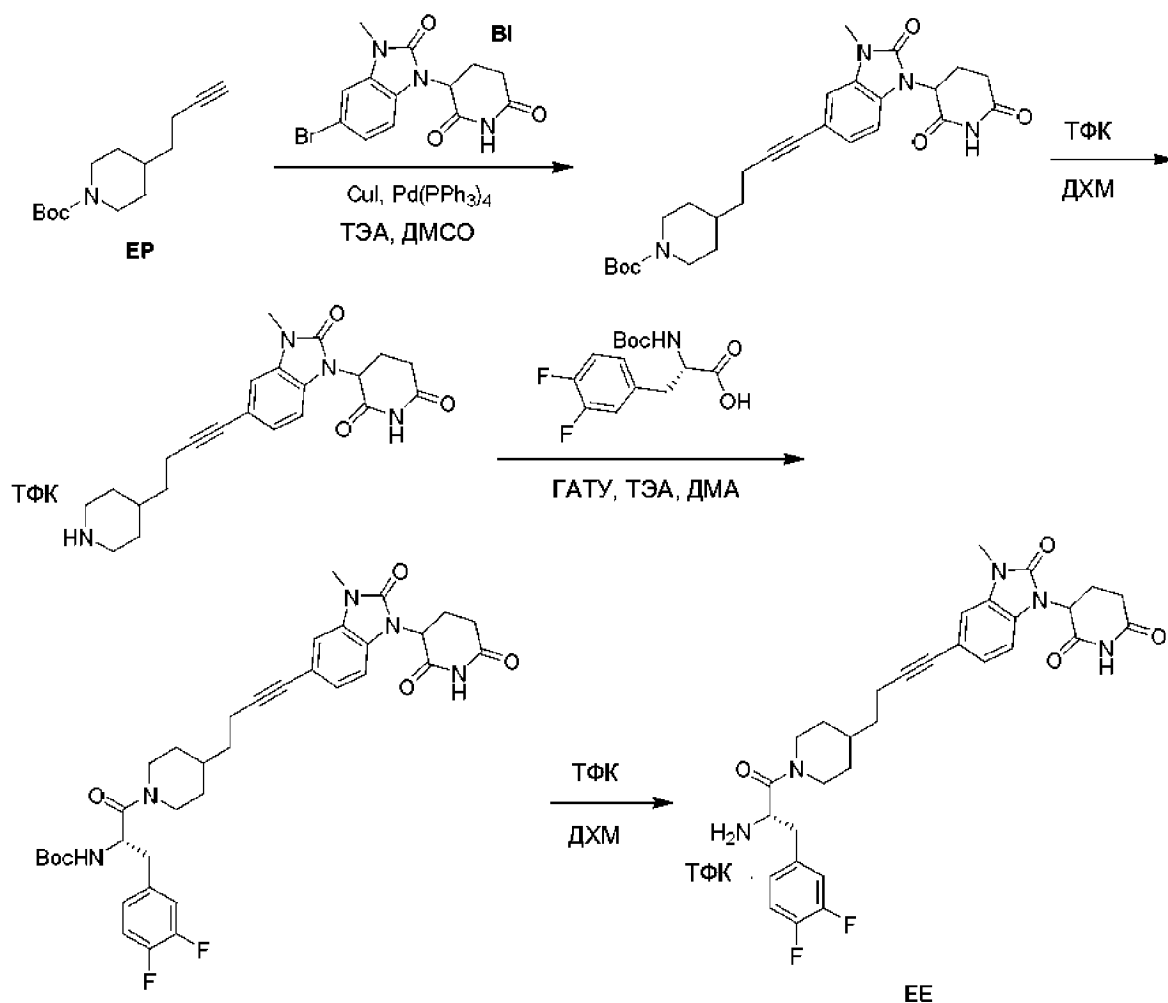
25 очищали путем растирания с Et₂O (20 мл) и осадившиеся твердые вещества

сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение (2 г) в виде

желтого полужидкого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 666,4.

3-[5-(4-{1-[(2S)-2-Амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-
ил} бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

30 (промежуточный продукт ЕЕ)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 16,85 ммоль, промежуточный продукт EP) в ДМСО (диметилсульфоксид, 30,00 мл) и ТЭА (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (5,70 г, 16,9 ммоль, промежуточный продукт VI), CuI (0,32 г, 1,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,95 г, 1,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка ТЭА. Затем к остатку добавляли МК (3 мл) и полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (8×50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После

фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (60:1), и получали искомое соединение (3,8 г, выход 46%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J = 12,6, 5,4$ Гц, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,47 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,64-1,66 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,21-1,10 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 495,3$.

10 Стадия 2 - 3-{3-Метил-2-оксо-5-[4-(пиперидин-4-ил)бут-1-ин-1-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил} пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 4,9 ммоль) в ДХМ (15,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ТФК (3,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et_2O (2×50 мл) и получали искомое соединение (2,5 г, выход 94%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,38 (dd, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 395,3$.

25 Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат

30 При перемешивании к раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[4-(пиперидин-4-ил)бут-1-ин-1-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (2,3 г, 4,7 ммоль) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3,4-дифторфенил)пропановой кислоты (1,69 г, 5,60 ммоль, регистрационный № CAS: 198474-90-7) в ДМА (15 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ТЭА (2,36 г, 23,4 ммоль) и ГАТУ (2,13 г, 5,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при

пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; 5
искомые фракции собирали при 60% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 73%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57-8,51 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,03-6,86 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,57-5,43 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,58 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,80 (t, J = 16,1 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,79 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,16-1,05 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 678,2.

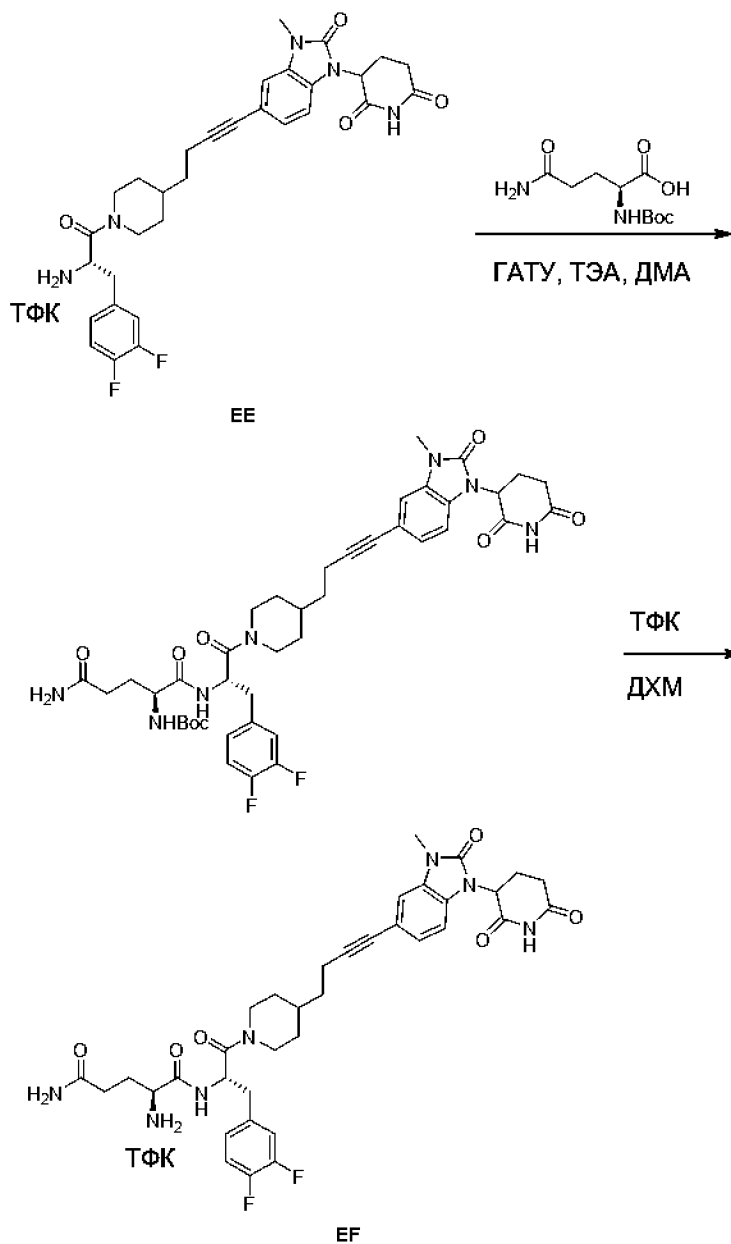
Стадия 4 - 3-[5-(4-{1-[(2S)-2-Амино-3-(3,4-15
дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил}бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамата (2,3 г, 3,4 ммоль) в 20
ДХМ (15,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ТФК (3,00 мл).

Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (2×60 мл) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н 25
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,16 (d, J = 22,8 Гц, 4H), 7,51-7,29 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69-4,43 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 1H). ЖХ/МС 30
(ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 578,5.

(2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-

ил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиамид (промежуточный продукт EF)



5 Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил} пропил]карбамат

10 При перемешивании к раствору 3-[5-(4-{1-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропаноил]пиперидин-4-ил} бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетата (2,3 г, 3,4 ммоль, промежуточный продукт EE) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,01 г, 4,09 ммоль, регистрационный № CAS:

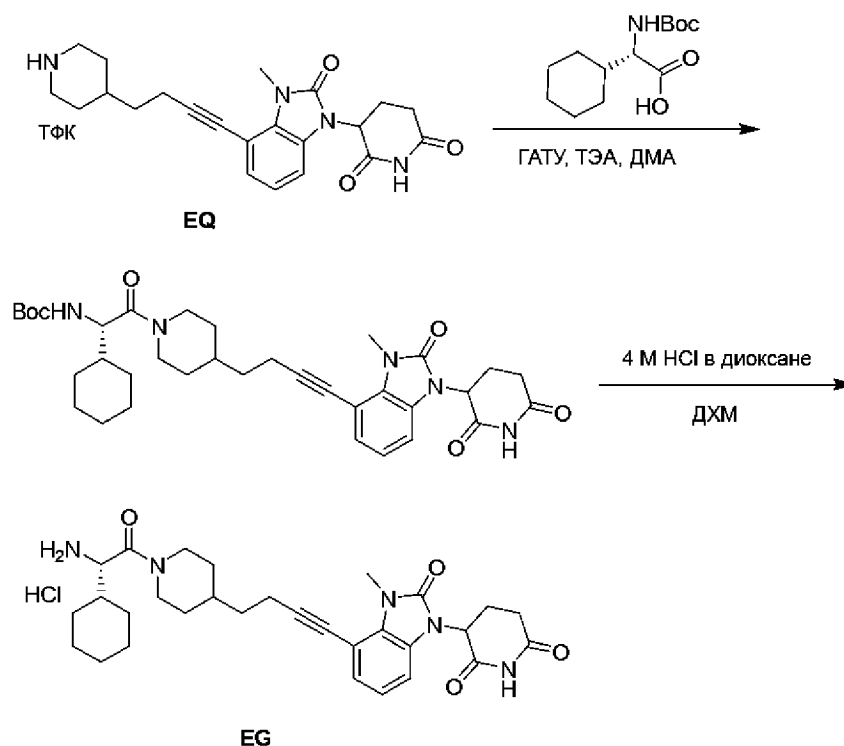
13726-85-7) в ДМА (15 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ТЭА (1,72 г, 17,0 ммоль) и ГАТУ (1,55 г, 4,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (1,83 г, выход 67%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,29-9,19 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,09-6,96 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,10-5,03 (m, 2H), 4,53 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,01-2,82 (m, 3H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,41 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,92-0,88 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 806,4.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиамида трифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамата (1,8 г, 2,2 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ТФК (1,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (2×10 мл) и получали искомое соединение (1,6 г, выход 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,87 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,98 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,75-5,65 (s, 2H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,35 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,95 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,74-

2,54 (m, 3H), 2,43 (q, J = 7,9 Гц, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 706,4.

3-[4-(4-{1-[(2S)-2-Амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EG)



Стадия 1- трет-Бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат

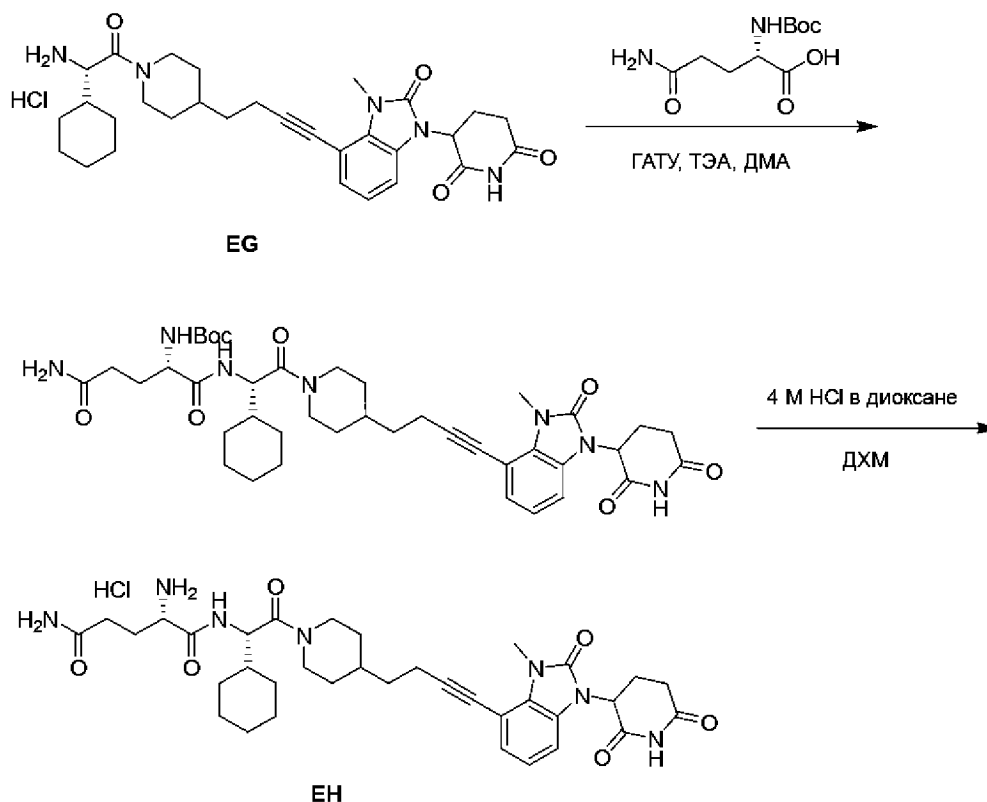
При перемешивании к раствору 3-{3-метил-2-оксо-4-[4-(пиперидин-4-ил)бут-1-ин-1-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиперидин-2,6-дион трифторацетата (4 г, 8,122 ммоль, промежуточный продукт EQ) и (S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)уксусной кислоты (2,30 г, 8,934 ммоль, регистрационный № CAS: 109183-71-3) в ДМА (30,00 мл) при 0°С в атмосфере азота добавляли ТЭА (5,64 мл, 40,6 ммоль) и ГАТУ (3,71 г, 9,75 ммоль). Затем полученную затем перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной

фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-80% В за 40 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 69% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (3,9 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18-2,98 (m, 1H), 2,97-2,68 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 11H), 1,43 (s, 9H), 1,33-0,95 (m, 7H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 634,3.

Стадия 2 - 3-[4-(4-{1-[(2S)-2-Амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамата (3,9 г, 6,2 ммоль) и ДХМ (30,00 мл) при 0°С в атмосфере азота по каплям добавляли 4 М раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (20,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (50,00 мл) и получали искомое соединение (3,6 г, выход 98%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,20-7,12(m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,67-4,48 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,06-2,75 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,05-1,59 (m, 11H), 1,51-1,06 (m, 7H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 534,5.

(2S)-2-Амино-N1-((1S)-1-циклогексил-2-(4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пентандиаמיד ((промежуточный продукт ЕН)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамоил}пропил]карбамат

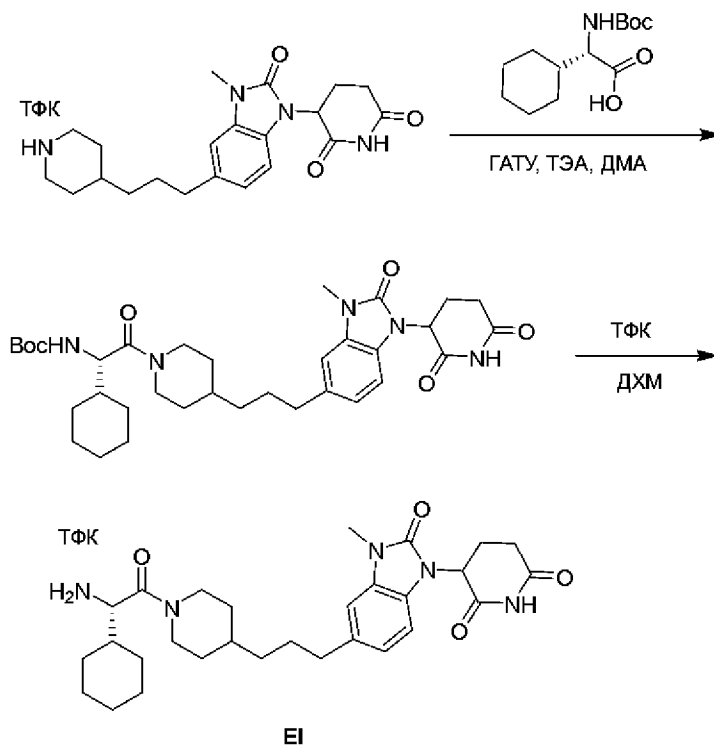
- 5 При перемешивании к раствору 3-[4-(4-{1-[(2S)-2-амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}бут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (3,6 г, 6,31 ммоль, промежуточный продукт EG) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,87 г, 7,58 ммоль, регистрационный № CAS:
- 10 13726-85-7) в ДМА (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (3,19 г, 31,6 ммоль) и ГАТУ (2,88 г, 7,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТЭА. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок:
- 15 WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-65% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 60% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (4,3 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

хлороформ-d) δ 9,70-9,43 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,89-6,70 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,59-5,53 (m, 1H), 5,47-5,26 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,27-3,96 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,83-2,55 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,36-2,13 (m, 3H), 2,02-1,53 (m, 12H), 1,42 (s, 9H), 1,32-0,90 (m, 7H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 762,5.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]пентандиаמידгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамоил}пропил]карбамата (2,1 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли 4 М раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (15,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (30,00 мл) и получали искомое соединение (2 г, выход 99%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,77-8,57 (m, 1H), 8,36 (широкий, 3H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27-6,87 (m, 1H), 5,58-5,27 (m, 2H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,51-4,29 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,50-3,29 (m, 1H), 3,19-2,81 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,82-1,37 (m, 12H), 1,34-0,84 (m, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 662,3.

3-[5-(3-{1-[(2S)-2-Амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт E1)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат

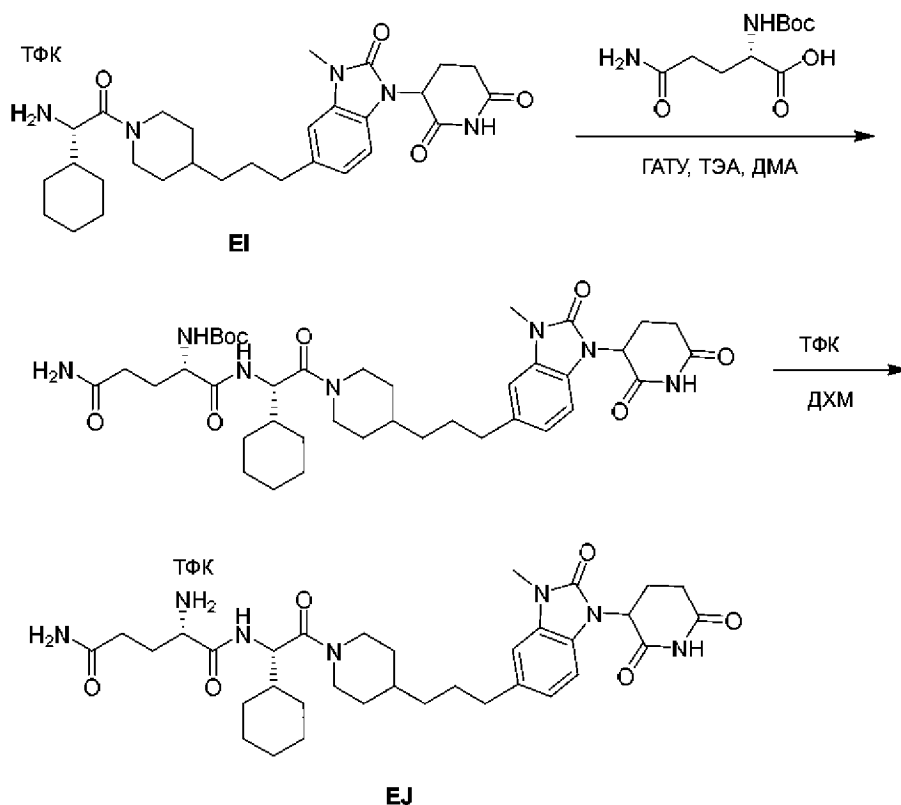
- 5 При перемешивании к раствору 3-{3-метил-2-оксо-5-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиперидин-2,6-диола (1,688 г, 4,390 ммоль, промежуточный продукт EL) и (S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)уксусной кислоты (899,8 мг, 3,497 ммоль, регистрационный № CAS: 109183-71-3) в ДМА (13 мл) при КТ порциями
- 10 добавляли ТЭА (1,8 г, 18 ммоль) и ГАТУ (1,6 г, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин;
- 15 детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,42-5,38 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 2H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,03-3,96
- 20 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 2H), 2,67-

2,63 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,75-1,79 (m, 4H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34-1,37 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,19-0,99 (m, 7H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 624,4.

5 Стадия 2 - 3-[5-(3-{1-[(2S)-2-Амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

10 При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамата (2,334 г, 3,742 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (4 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (2×10 мл) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (s, 3H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 9H), 1,36-1,23 (m, 4H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 524,2.

15 (2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]пентандиамид (промежуточный продукт EJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамоил} пропил]карбамат

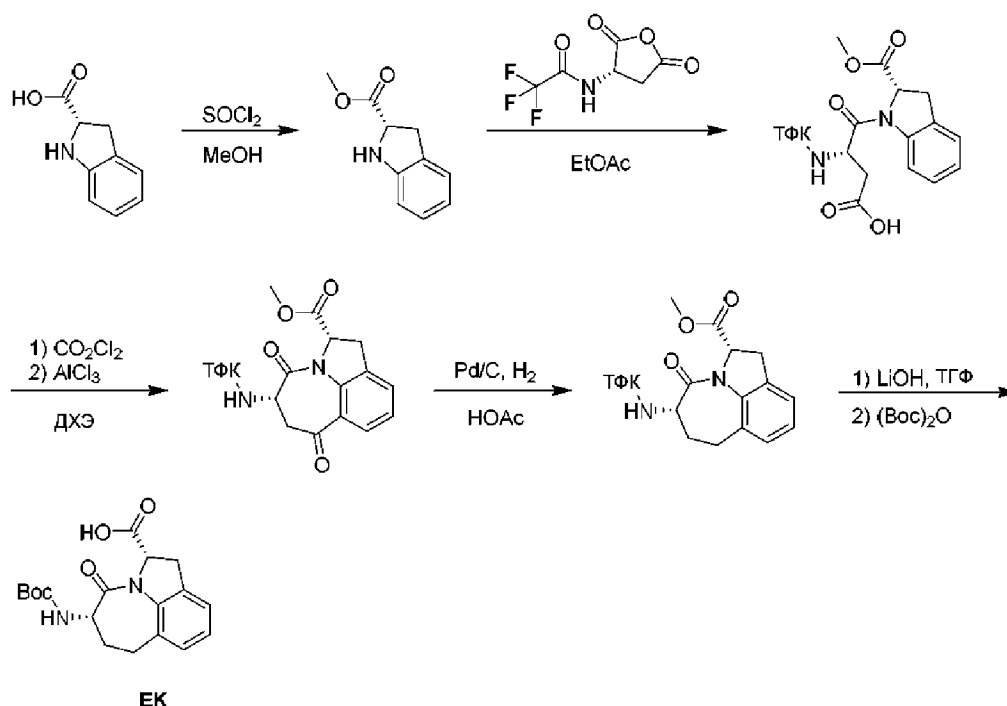
- 5 При перемешивании к раствору 3-[5-(3-{1-[(2S)-2-амино-2-циклогексилацетил]пиперидин-4-ил}пропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (2,322 г, 4,434 ммоль, промежуточный продукт EI) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,09 г, 4,434 ммоль, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДМА (20,00 мл) при КТ порциями добавляли ТЭА (2,24 г, 22,1 ммоль) и ГАТУ (2,02 г, 5,32 ммоль).
 10 Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл /мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое
 15 соединение (2,115 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,51-9,39 (m, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H),

6,89-6,82 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 2H), 5,60-5,55 (m, 2H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,30-5,21 (m, 2H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 10H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,31-1,00 (m, 3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 752,4.

5 Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]пентандиамид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-{[(1S)-1-циклогексил-2-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамоил}пропил]карбамата (2,115 г, 2,813 ммоль) в ДХМ (20 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (4 мл, 50 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,8 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,14-8,10 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 4H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 8H), 1,27-0,97 (m, 6H), 0,88-0,86 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 652,4.

(2S,11S)-11-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт ЕК)



Стадия 1 - Метил-(2S)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты (500,00 г, 3064,2 ммоль, регистрационный № CAS: 79815-20-6) в MeOH (7,50 л) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли SOCl₂ (333,43 мл, 2802,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 65°C в течение 16 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (3000 мл), затем нейтрализовывали до pH=7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×1500 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (500 г, выход 92%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,15-7,04 (m, 2H), 6,81-6,72 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 178,1.

Стадия 2 - (3S)-4-[(2S)-2-(Метоксикарбонил)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-4-оксо-3-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановая кислота

При перемешивании к смеси метил-(2S)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксилата (400,00 г, 2257,3 ммоль) в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч по каплям добавляли N-[(3S)-2,5-диоксооксолан-3-ил]-2,2,2-трифторацетамид (524,16 г, 2483,028 ммоль, регистрационный № CAS: 777-33-3) в EtOAc (3,00 л).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения реакцию смесь промывали водой (2×1 л) и сушили над безводным Na₂SO₄. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (800 г, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 9,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,08 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 10,6, 1,9 Гц, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M - H)]⁻ = 387,2.

10 Стадия 3 - Метил-(2S,11S)-9,12-диоксо-11-(2,2,2-трифторацетиламино)-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4,6,8(13)-триен-2-карбоксилат

К раствору (3S)-4-[(2S)-2-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-4-оксо-3-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (15,00 г, 38,63 ммоль) в ДХЭ (дихлорэтан, 250,00 мл) добавляли ДМФ (N,N-диметилформамид, 0,30 мл, 4,1 ммоль), затем оксалилхлорид (4,44 мл, 35,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин, затем охлаждали до 0°C. Через 5 мин к смеси одной порцией добавляли AlCl₃ (20,60 г, 154,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем при 25°C в течение 2 ч, затем ее помещали в предварительно нагретую масляную баню (50°C) и перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество AlCl₃ (5,15 г, 38,6 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение еще 3,5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до КТ, затем выливали в воду со льдом (0,6 л), затем добавляли ДХМ (0,5 л) и воду (0,3 л). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл).

25 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с эфиром (300 мл). Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ:EtOAc (от 20:1 до 8:1) и получали искомое соединение (4 г, выход 28%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 10,8, 2,5 Гц, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,37-3,20 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M - H)]⁻ = 369,1.

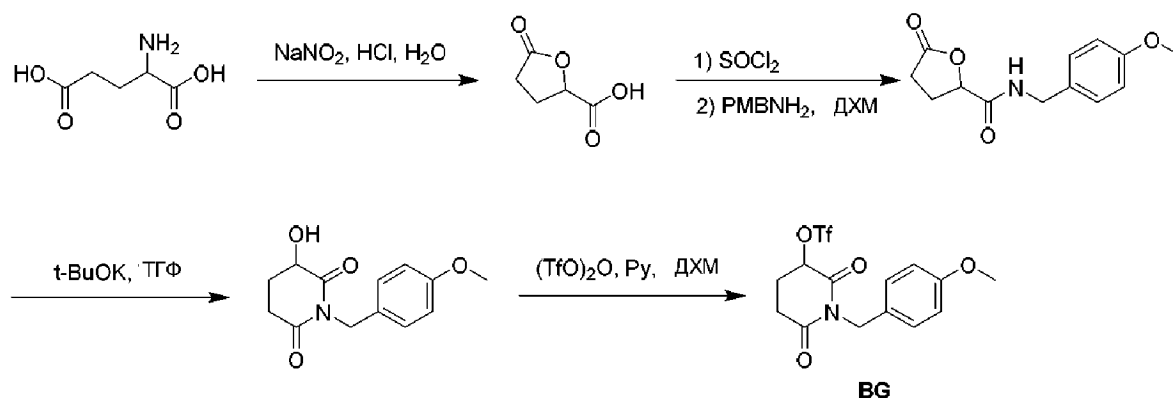
Стадия 4 - (2S,11S)-12-Оксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4,6,8(13)-триен-2-карбоксилат

В сосуде высокого давления к раствору метил-(2S,11S)-9,12-диоксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4,6,8(13)-триен-2-карбоксилата (42,00 г, 113,4 ммоль) в НОАс (1000,00 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 10 г). Затем смесь гидрировали при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм², при КТ в течение 72 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЕтОАс (20:1) и получали искомое соединение (24,8 г, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,19-7,01 (m, 3H), 5,38-5,26 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 357,2.

Стадия 5 - (2S,11S)-11-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновая кислота

Раствор метил-(2S,11S)-12-оксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоксилата (50,00 г, 140,3 ммоль) и LiOH (16,80 г, 701,7 ммоль) в ТГФ (300,00 мл)/H₂O (300,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. Раствор нейтрализовывали до обеспечения pH=10 с помощью HCl (2 M). К полученному выше раствору при КТ по каплям добавляли Вос₂O (33,03 мл, 151,4 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3×30 мл) и сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение (35 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 11,1, 2,6 Гц, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,19-2,91 (m, 3H), 2,14-1,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 347,2.

[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (промежуточный продукт BG)



Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

К раствору 2-аминопентандикарбоновой кислоты (210 г, 1,43 моля, регистрационный № CAS: 617-65-2) в H₂O (800 мл) и HCl (12 М, 210 мл) при -5 °С добавляли раствор NaNO₂ (147 г, 2,13 моля) в H₂O (400 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (500 мл) и фильтровали и промывали с помощью ЭА (3×100 мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, неочищенное) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 2,67-2,38 (m, 4H).

Стадия 2 - N-[(4-Метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамид

К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоль) при 0 °С медленно добавляли SOCl₂ (246 г, 2,07 моля). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 3 ч и затем смесь перемешивали при 15 °С в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток при в атмосфере N₂ при 0 °С растворяли в сухом ДХМ (1 л). Затем добавляли раствор Et₃N (187 г, 1,84 моля) и 4-метоксибензиламина (101 г, 738 ммоль) в ДХМ (400 мл), затем смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. После завершения добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,5 М раствором HCl (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,20 (d, J =

8,0, 1H), 6,89-6,87 (d, J = 8,0, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР+) m/z 272,0 (M+Na)⁺.

Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

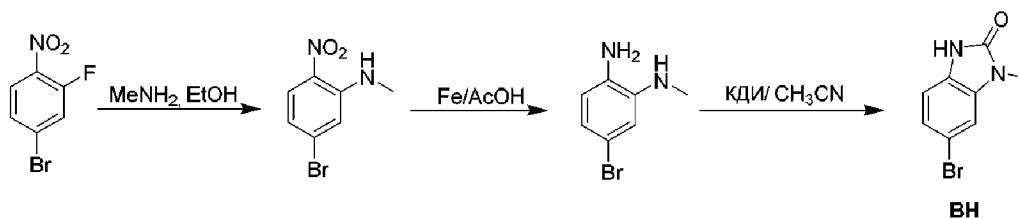
5 Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до -78°C. Затем в атмосфере азота при -78°C по каплям медленно добавляли раствор t-BuOK (62,7 г, 559 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл). Полученную
10 реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1500 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с
15 помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,80 (dq, J = 4,8, 13,1 Гц, 1H).

Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-

20 пиперидил]трифторметансульфонат

К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43,0 г, 173 ммоль) и пиридина (27,3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -10°C в течение 1,5 ч. После
25 завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1/8:1) и получали искомое соединение (45,0 г, выход 68%) в виде светло-желтого смолообразного
30 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 2H).

5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (промежуточный продукт ВН)



Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин

4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1,05 моля, регистрационный № CAS:321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1,51 л). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. После завершения смесь разбавляли с помощью H₂O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Гц, 3H).

Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

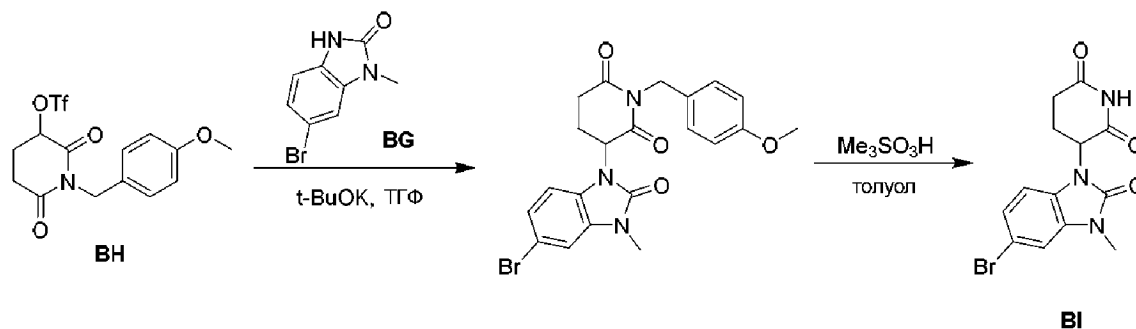
К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммоль) в EtOAc (1 л) и H₂O (500 мл) добавляли AcOH (1,00 л). Смесь нагревали до 50°C и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3,11 моля). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После завершения смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью H₂O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ и рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (130 г, выход 75%) в виде черного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,55-6,52 (m, 1H), 6,48-6,45 (m, 1H), 6,43-6,42 (m, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,0 Гц, 3H).

Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммоль) в CH₃CN (1,3 л) добавляли КДИ (177 г, 1,09 моля). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли с помощью H₂O (1,0 л) и фильтровали. Осадок на

фильтре промывали водой (3×200 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H).

- 5 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион) (промежуточный продукт VI)



- 10 Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4,90 г, 21,6 ммоль, промежуточный продукт VII) в ТГФ (300 мл) при 0°С добавляли t-BuOK (3,63 г, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0-10°С в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при 0-10°С в течение 30 мин добавляли раствор [1-
15 [(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (9,87 г, 25,9 ммоль, промежуточный продукт VG) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0-10°С в течение 30 мин. К реакционной смеси при 0-10°С по каплям добавляли дополнительное количество раствора [1-
20 [(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (2,47 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (20 мл). Затем смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0-10°С в течение еще 30 мин. После завершения реакцию останавливали водой (400 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл).

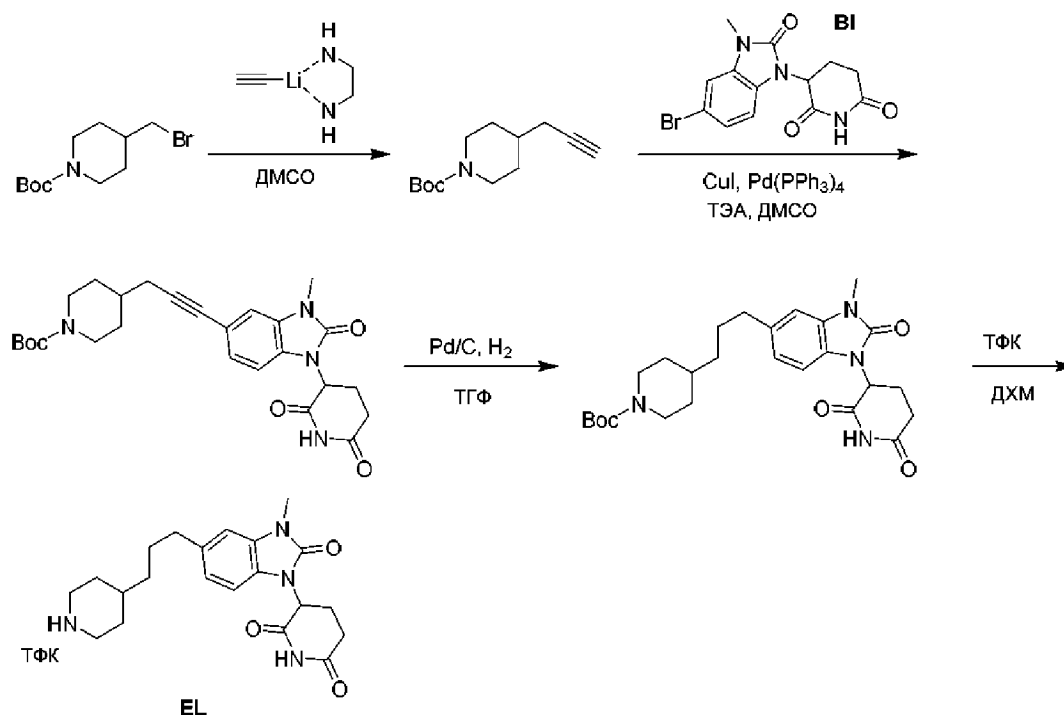
Объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в
25 вакууме и получали искомое соединение (6,70 г, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали другую

порцию искомого соединения (1,80 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,55-5,51 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (8,50 г, 18,6 ммоль) и толуола (50 мл) при комнатной температуре (15°C) добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в смесь лед/вода (200 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (4,20 г, выход 67%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H).

3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EL)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (25 г, 89,867 ммоль, регистрационный № CAS: 158407-04-6) в ДМСО (250 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли комплекс ацетиленида лития с этилендиамином (12,14 г, 134,8 ммоль, регистрационный № CAS: 6867-30-7). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в при 25°C течение 2 ч. После завершения реакцию смесь подкисляли до pH=5 с помощью 2 М водного раствора HCl. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЭА (20:1) и получали искомое соединение (15 г, выход 75%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,19-4,08 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,29-1,12 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 224,2.

Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,19 г, 18,8 ммоль) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (6,34 г, 18,8 ммоль, промежуточный продукт VI) в ДМСО (30,00 мл) и ТЭА (10 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,17 г, 1,88 ммоль) и CuI (0,36 г, 1,88 ммоль). Полученную смесь 3 раза продували азотом и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После завершения смеси давали охладиться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонок: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали 10
15
искомое соединение (2,18 г, выход 24%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,40 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,23-1,09 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 481,2.

Стадия 3 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилат

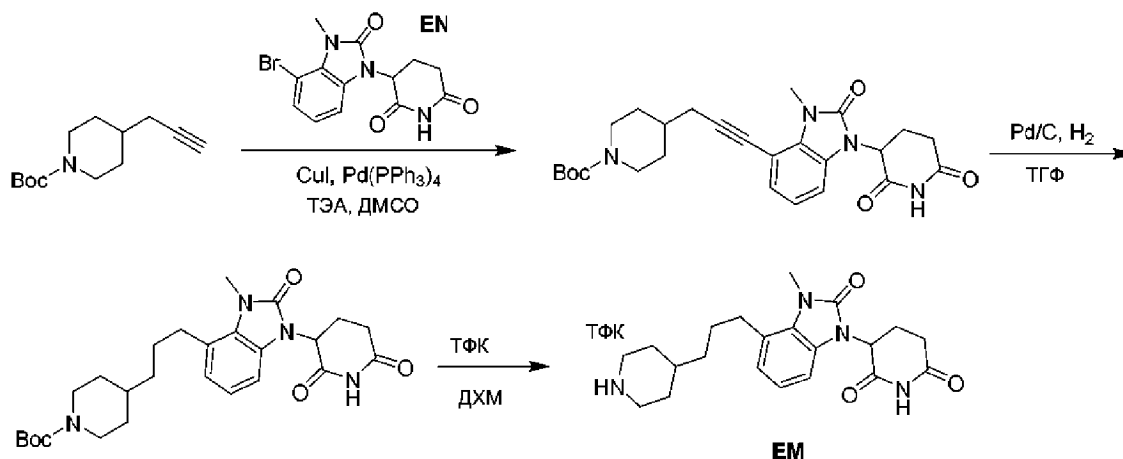
К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,18 г, 4,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (0,05 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Затем реакционную смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H₂ (~1 атм.) при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 30
искомое соединение (1,87 г, выход 83%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,65-

3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 5H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,19 (m, 2H), 1,02-0,87 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 485,2.

Стадия 4 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (1,87 г, 3,86 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТФК (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали путем растирания с Et₂O (100,00 мл) и получали искомое соединение (2,0 г, выход 97%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,97-2,76 (m, 3H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 3H), 1,34-1,15 (m, 5H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 385,2.

3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт ЕМ)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,19 г, 18,8 ммоль) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (6,34 г, 18,8 ммоль, промежуточный продукт EN) в

ДМСО (30,00 мл) и ТЭА (10 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,17 г, 1,88 ммоль) и CuI (0,36 г, 1,9 ммоль). Полученную смесь 3 раза продували азотом, затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После завершения смеси давали охладиться до КТ.

5 Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (3×100 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Раствор очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колодка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали
10 искомое соединение (4,01 г, выход 44%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 3,96 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,94-
15 2,83 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,13 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 481,2.

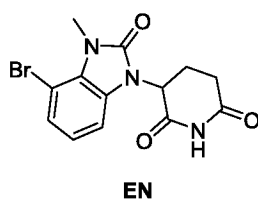
Стадия 2 - трет-Бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-
20 1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,61 г, 3,35 ммоль) в ТГФ (20,00 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (0,04 г, 0,3 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂, затем реакционную смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H₂ (~1 атм.) при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции Pd/C
25 отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×100 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,69 г, выход 99%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 5,42-5,30 (m, 1H), 3,91 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 4H),
30 1,47-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,03-0,88 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 485,2

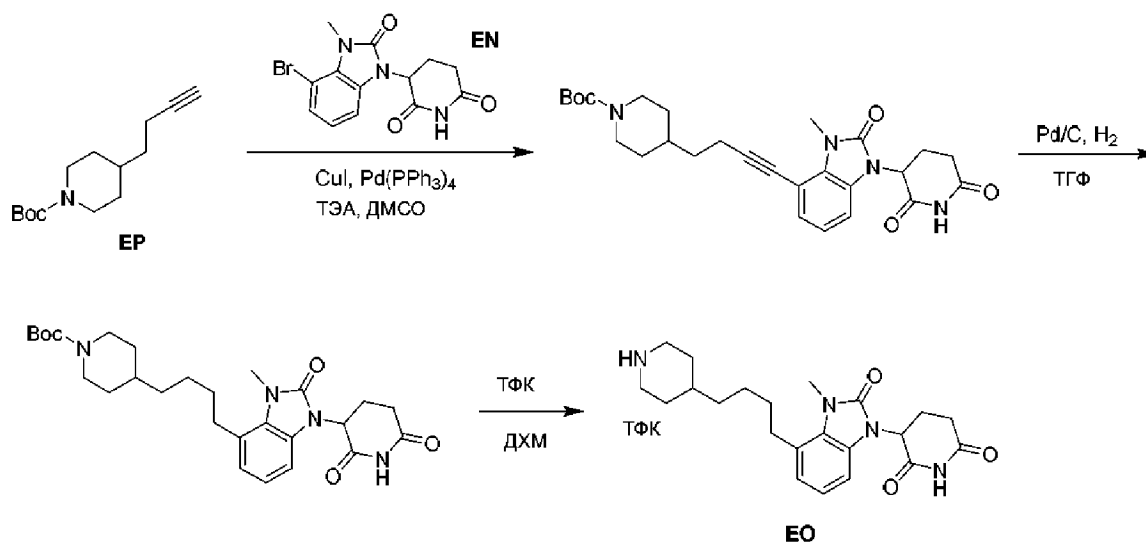
[00904] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (1,69 г, 3,49 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТФК (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (60,00 мл) и получали искомое соединение (2,38 г) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,25 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,95-2,58 (m, 7H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,86- 1,77 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 3H), 1,39-1,18 (m, 5H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 385,2.

3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EN) (регистрационный № CAS: 2304754-51-4, экспериментальная методика получения описана в WO 2020264499 A1)



3-{3-Метил-2-оксо-4-[4-(пиперидин-4-ил)бутил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EO)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 19,0 ммоль, промежуточный продукт EP) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (6,41 г, 19 ммоль, промежуточный продукт EN) в ДМСО (26,00 мл) и ТЭА (9 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли CuI (0,36 г, 1,9 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (2,19 г, 1,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 4 ч. После завершения смеси давали охладиться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка ТЭА. Затем к остатку добавляли МК (3 мл) и полученную смесь разбавляли водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (4×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЭА (1:1) и получали искомое соединение (3,8 г, выход 41%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 3H), 2,52 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,22-1,12 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 495,3.

Стадия 2 - трет-Бутил-4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил}пиперидин-1-карбоксилат

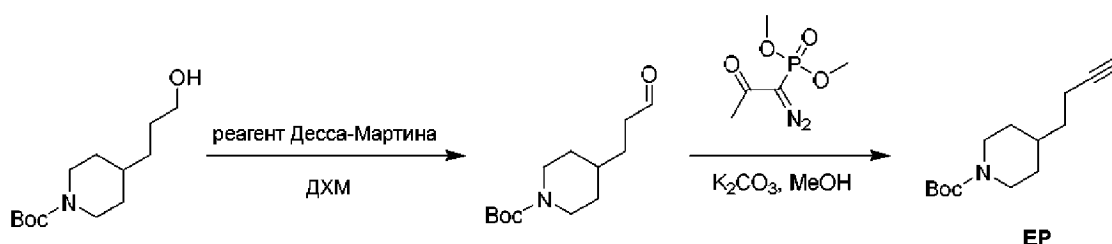
При перемешивании к раствору трет-бутил-4-{4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 6 ммоль) в ТГФ (60 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Pd/C (0,06 г, 0,6 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂, затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H₂ (1 атм.) при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×20 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,4 г, выход 79%) в виде желтого

твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,37 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 5,23 (dd, $J = 12,3, 5,4$ Гц, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,53-1,37 (m, 12H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 499,3$.

Стадия 3 - 3-{3-Метил-2-оксо-4-[4-(пиперидин-4-ил)бутил]-1,3-бензодиазол-1-ил} пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бутил]пиперидин-1-карбоксилата (2,40 г, 4,81 ммоль) в ДХМ (40,00 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (8,00 мл). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,8 г) в виде желтого полужидкого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 399,3$.

15 трет-Бутил-4-(бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт EP)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат

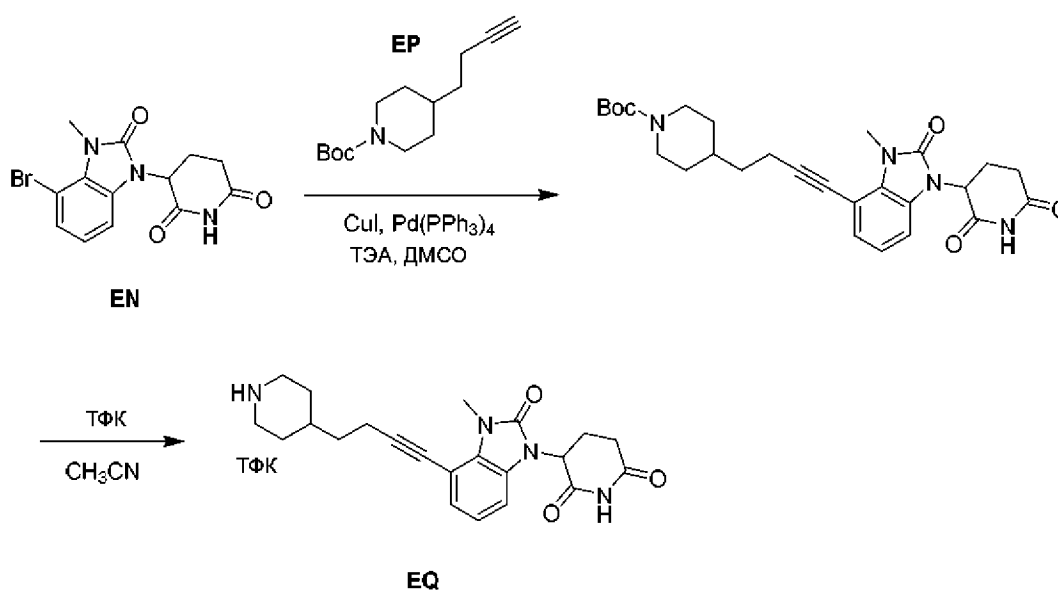
При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 20,5 ммоль, регистрационный № CAS: 156185-63-6) в ДХМ (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли реагент Десса-Мартина (10,46 г, 24,66 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/EtOAc (5:1), и получали искомое

соединение (4,13 г, выход 83%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,78 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,18-1,02 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H} - 56)]^+ = 186,2$.

5 Стадия 2 - трет-Бутил-4-(бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

При перемешивании к смеси трет-бутил-4-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (4,13 г, 17,1 ммоль) и K_2CO_3 (4,73 г, 34,2 ммоль) в MeOH (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли реагент Сейферта-Гилберта (3,62 г, 18,8 ммоль, регистрационный № CAS: 90965-06-3). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/EtOAc (15:1), и получали искомое соединение (3,25 г, выход 80%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,21-3,97 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 1,95 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,18-1,00 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H} - 56)]^+ = 182,2$.

20 3-{3-Метил-2-оксо-4-[4-(пиперидин-4-ил)бут-1-ин-1-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт EQ)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

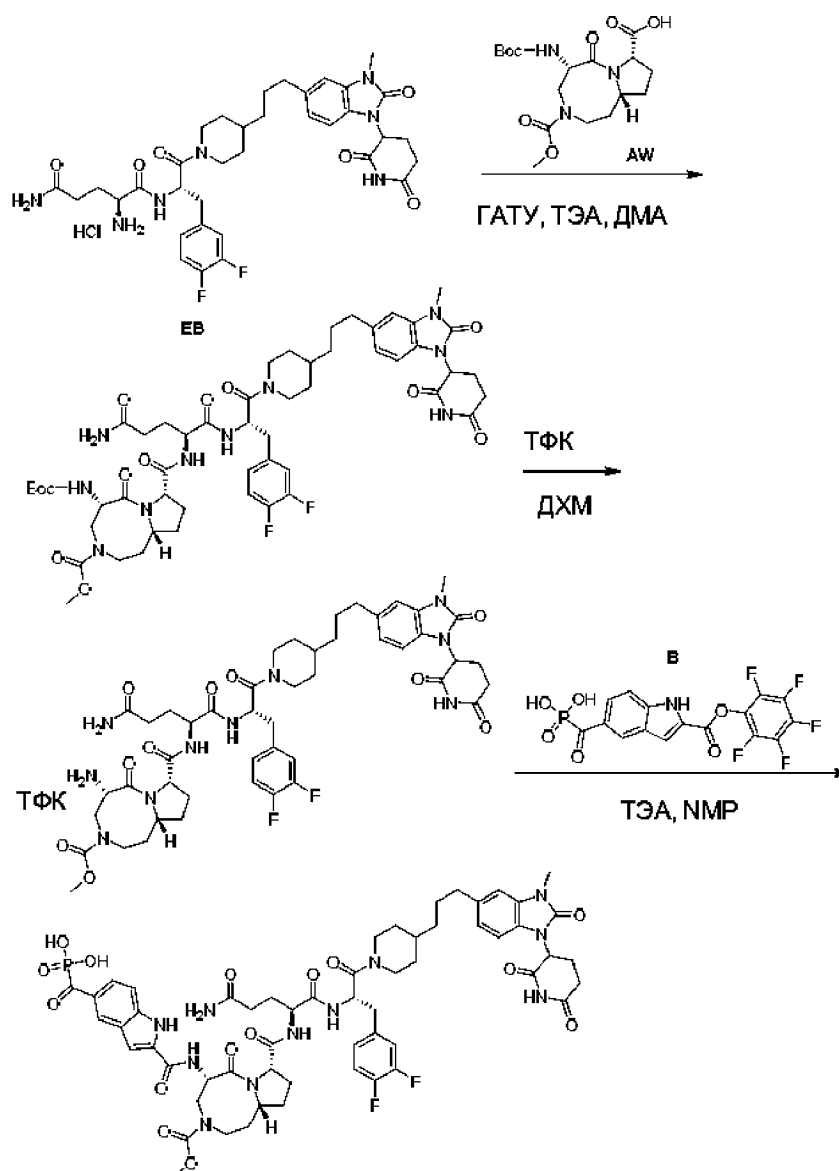
При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(бут-3-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 19,0 ммоль, промежуточный продукт EP) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (6,41 г, 19,0 ммоль, промежуточный продукт EN) в ДМСО (26,00 мл) и ТЭА (13 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли CuI (0,36 г, 1,9 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (2,19 г, 1,90 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 85°C в течение 4 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (4×100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЭА (1:1), и получали искомое соединение (3,8 г, выход 41%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 3H), 2,52 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 10H), 1,21-1,12 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 495,3.

Стадия 2 - 3-{3-Метил-2-оксо-4-[4-(пиперидин-4-илил)бут-1-ин-1-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиперидин-2,6-дионтрифторацетат

К раствору трет-бутил-4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 6,07 ммоль) в АЦН (60,00 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение еще 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали путем растирания с Et₂O и получали искомое соединение (2,8 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,15-7,01 (m, 3H), 5,40-5,30 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,96-2,73 (m,

3H), 2,61 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 395,3.

Пример 1 (методика 1): Синтез 2-[[[(5S,8S,10aR)-8-[[[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил]пропил]карбамоил]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]дiazоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-5)



10 Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-

оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2-амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמידгидрохлорида (100 мг, 0,137 ммоль, промежуточный продукт EB) и (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновой кислоты (57,90 мг, 0,151 ммоль, промежуточный продукт AW) в ДМА (1 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (67,51 мг, 0,178 ммоль) и ТЭА (55,28 мг, 0,548 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-70% В за 30 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (78 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,11-9,00 (m, 1H), 8,83-8,72 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,93-6,80 (m, 4H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,97-5,65 (m, 2H), 5,33-5,19 (m, 1H), 5,08-4,96 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,58-4,14 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,05-2,72 (m, 6H), 2,70-2,48 (m, 4H), 2,45-2,06 (m, 12H), 1,89-1,76 (m, 3H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,34-1,01 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 1063,6.

Стадия 2 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилаттрифторацетат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-{[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-

6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (78 мг, 0,073 ммоль) в ДХМ (2,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ТФК (1 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (70 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,11-9,00 (m, 1H), 8,83-8,72 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 5H), 6,93-6,80 (m, 4H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,97-5,65 (m, 2H), 5,33-5,19 (m, 1H), 5,08-4,96 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,58-4,14 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,05-2,72 (m, 6H), 2,70-2,48 (m, 4H), 2,45-2,06 (m, 12H), 1,89-1,76 (m, 3H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,34-1,01 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)⁺ = 963,7.

Стадия 3 - 2-[[[(5S,8S,10aR)-8-[[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил]пропил]карбамоил]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-[[[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилаттрифторацетата (120,00 мг, 0,113 ммоль) и 2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1H-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (98,44 мг, 0,226 ммоль, промежуточный продукт В) в NMP (N-метилпирролидон, 2,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ТЭА (114,44 мг, 1,131 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-50% В за 25 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 41% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (26,4 мг, выход 19%) в виде белого

5 твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,08-12,03 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 8,23-8,10 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,35-7,08 (m, 3H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,78-6,68 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,02-4,82 (m, 2H), 4,43-4,11 (m, 4H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 3H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,18-1,94 (m, 5H), 1,91-1,53 (m, 10H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 2H), 1,05-0,83 (m, 1H), 0,80-0,44 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 1215,4$.

10 Таблица 2. Соединения, синтезированные по методике 1, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты

I-№ ^a	Стадия I, амин	Стадия I, кислота	Стадия I, карбоксилат	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) $[(\text{M}+\text{H})]^+$	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ
I-1	EF	AW	BA	1263,4	11,10 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 28,1, 7,3 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,32-8,06 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,71 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,98-4,84 (m, 2H), 4,44-4,29 (m, 3H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,99-3,73 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 5H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 6H), 1,82-1,79 (m, 3H), 1,72-1,69 (m, 7H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,09-0,92 (m, 1H), 0,85-0,81 (m, 1H), 0,63-0,60 (m, 1H)
I-4	EF	AW	B	1224,7	12,07-12,03 (m, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 28,0, 7,5 Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,71 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,98-4,84 (m, 2H), 4,44-4,29 (m, 3H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,99-3,73 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 5H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 6H), 1,82-1,79 (m, 3H), 1,72-1,69 (m, 7H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,09-0,92 (m, 1H), 0,85-0,81 (m, 1H), 0,63-0,60 (m, 1H)
I-6	EC	AW	B	1214,4	12,08-12,05 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75-8,64 (m, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 5,01-4,86 (m, 2H), 4,44-4,23 (m, 3H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 3H), 3,59-3,51 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,95-2,60 (m, 8H), 2,17-1,95 (m, 5H), 1,91-1,55 (m, 10H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 2H), 1,09-0,80 (m, 1H), 0,77-0,48 (m, 1H)
I-7	EF	H	B	1208,7	12,22 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,26-8,14 (m, 3H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,21 (m,

I-№ ^a	Стадия I, амин	Стадия I, кислота	Стадия I, карбоксилат	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
					4H), 7,10-7,06 (m, 3H), 6,76-6,74(m, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,47-4,30 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 3H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 8H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 10H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,83-0,78 (m, 1H)
I-8	EB	H	B	1198,6	12,16-12,04 (m, 1H), 11,25-11,19 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 8,20-8,03 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,91-6,61 (m, 2H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,08-4,83 (m, 2H), 4,47-4,12 (m, 4H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,98-2,74 (m, 4H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,17-1,91 (m, 7H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 5H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 2H), 1,05-0,80 (m, 1H), 0,78-0,49 (m, 1H)
I-9	EC	H	B	1199,0	12,93-11,96 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,92-8,88 (m, 1H), 8,55-8,11 (m, 2H), 8,11-7,73 (m, 2H), 7,66-7,39 (m, 2H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,11-6,64 (m, 5H), 5,40-5,36 (m, 1H), 5,05-4,87 (m, 2H), 4,46-4,10 (m, 5H), 3,98-3,60 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 3H), 3,40-3,21 (m, 2H), 3,00-2,78 (m, 5H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,25-1,88 (m, 8H), 1,88-1,39 (m, 10H), 1,35-1,10 (m, 2H), 1,05-0,44 (m, 2H)
I-10	EF	H	BA	1247,4	11,10 (s, 1H), 9,06-8,60 (m, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,21-8,04 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,73-6,68 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 5,01-4,96 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 3H), 4,27-4,13 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 3H), 2,04-1,90 (m, 7H), 1,81-1,67 (m, 9H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,06-0,96 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 1H), 0,63-0,60 (m, 1H)
I-12	EB	A	B	1155,7	12,02 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 8,23-8,02 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09-6,95 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,41-5,28 (m, 1H), 5,06-4,86 (m, 2H), 4,38-4,23 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,13-1,98 (m, 5H), 1,94-1,74 (m, 7H), 1,73-1,39 (m, 10H), 1,29-1,11 (m, 3H), 1,08-0,82 (m, 1H), 0,77-0,44 (m, 1H)
I-13	EC	EK	B	1175,3	12,07 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,99-8,91 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27-8,08 (m, 2H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 4H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,49-5,24 (m, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 5H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,00-2,57 (m, 9H), 2,26-2,21 (m, 2H),

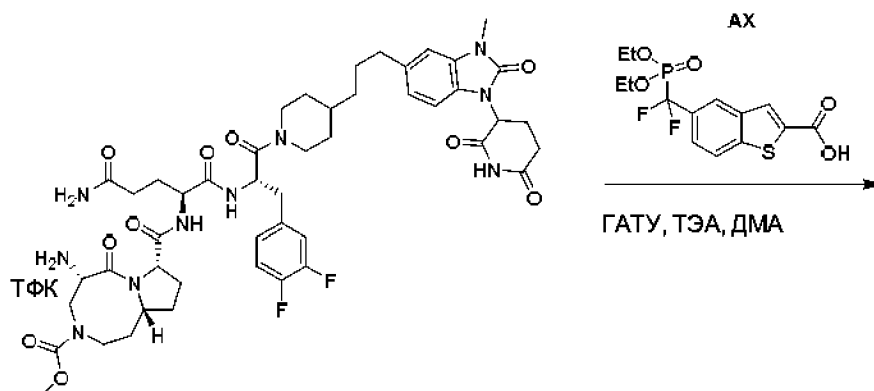
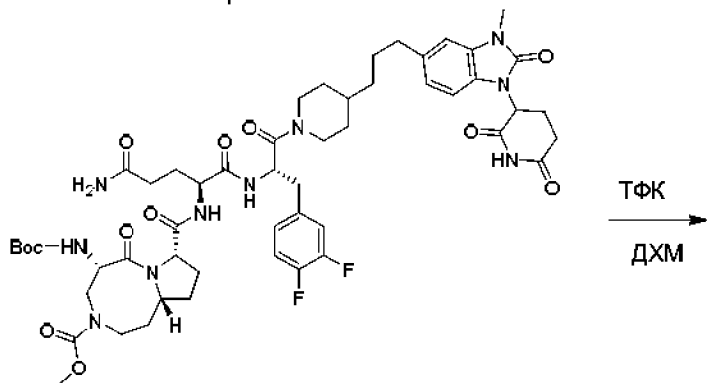
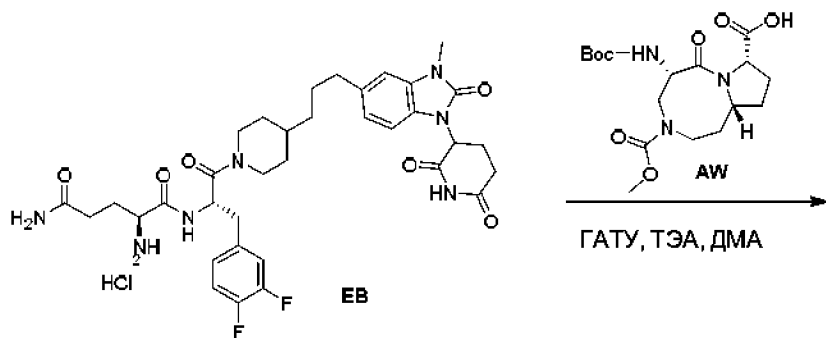
I-№ ^a	Стадия I, амин	Стадия I, кислота	Стадия I, карбоксилат	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
					2,11-1,93 (m, 3H), 1,87-1,13 (m, 11H), 1,05-0,60 (m, 2H), 0,47-0,35 (m, 1H)
I-15	EJ	AW	BA	1209,5	11,07 (s, 2H), 8,97-8,89 (m, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 8,13-8,09 (m, 3H), 7,71-7,69 (m, 2H) 7,62-7,59 (m, 2H) 7,15 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,74-6,68 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 2H), 4,91-4,87 (m, 2H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 5H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 3H), 1,64-1,59 (m, 14H), 1,21-1,26 (m, 6H)
I-16	EH	AW	BA	1219,6	11,11 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 21,9, 7,2 Гц, 1H), 8,38-7,99 (m, 4H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,29-6,89 (m, 4H), 6,72 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,72-4,52 (m, 2H), 4,49-4,13 (m, 4H), 4,09-3,74 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,10-3,76 (m, 2H), 3,12-2,56 (m, 3H), 2,31-1,37 (m, 26H), 1,37-0,81 (m, 9H)
I-17 ^b	ED	AW	BA	1123,6	11,10 (s, 1H), 8,90-8,84 (m, 1H), 8,33-8,14 (m, 2H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 2H), 7,02-6,82 (m, 3H), 6,78-6,67 (m, 1H), 5,43-5,31 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,31-4,10 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 5H), 3,59-3,51 (m, 6H), 3,04-2,79 (m, 5H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,28-1,94 (m, 5H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,80-1,42 (m, 12H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 3H), 1,12-1,02 (m, 2H), 1,02-0,81 (m, 3H)
I-18	EJ	AW	B	1170,5	12,09-12,02 (m, 2H), 11,09-11,05 (m, 2H), 8,83-8,78 (m, 2H), 8,75-8,69 (m, 1H), 8,68-8,59 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 4H), 6,90-6,84 (m, 3H), 6,76-6,69 (m, 3H), 5,38-5,29 (m, 3H), 4,96 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 3H), 4,32-4,27 (m, 4H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,99-1,96 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,15-1,15 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 4H)
I-19	EH	AW	B	1180,7	12,01-11,90 (m, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76-8,59 (m, 1H), 8,31-8,13 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,80-7,63 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,25-6,92 (m, 4H), 6,74-6,70 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 2H), 4,35-4,13 (m, 3H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 6H), 3,10-2,96 (m, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 6H), 1,94-1,45 (m, 14H), 1,28-0,80 (m, 9H)
I-20	ED	AW	B	1184,7	12,04-11,87 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77-8,60 (m, 1H), 8,28-8,19 (m, 1H), 8,05-7,91 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,35-7,12 (m, 2H), 7,02-6,81 (m, 3H), 6,77-6,64 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 4H), 4,16-4,07 (m, 3H), 4,02-3,79 (m, 4H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,30-1,85 (m, 9H), 1,76-

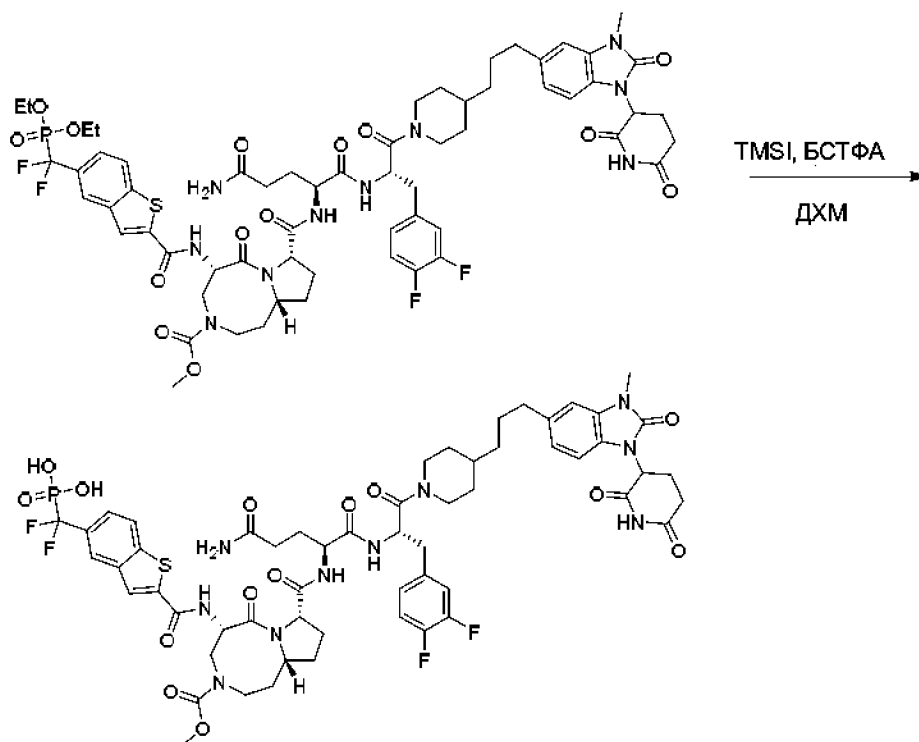
I-№ ^a	Стадия I, амин	Стадия I, кислота	Стадия I, карбоксилат	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
					1,49 (m, 12H), 1,44-1,36 (m, 3H), 1,30-1,06 (m, 6H), 1,03-0,82 (m, 4H)
I-27 ^b	ED	H	B	1168,6	12,15-12,01 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,86-8,70 (m, 1H), 8,49-8,41 (m, 1H), 8,31-8,18 (m, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 4,50-4,29 (m, 3H), 4,29-4,13 (m, 2H), 4,04-3,80 (m, 3H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 3,03-2,80 (m, 4H), 2,74-2,58 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,81-1,44 (m, 14H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 1,18-1,02 (m, 3H), 1,03-0,79 (m, 4H)
I-28	EJ	H	B	1154,5	11,99 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,5, 5,6 Гц, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 10H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 12H), 1,27-1,22 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 13H), 0,98-0,90 (m, 4H)
I-29	EH	H	B	1164,7	12,25-11,89 (m, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,51-8,13 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82-7,63 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,84-6,63 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 5,09-4,88 (m, 1H), 4,70-4,53 (m, 1H), 4,53-4,12 (m, 4H), 4,12-3,68 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,13-2,95 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,79-2,55 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,94-1,34 (m, 21H), 1,33-0,77 (m, 9H)
I-30	EJ	H	BA	1171,5	11,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,76-8,69 (m, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 12H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 3H), 0,99-0,96 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 1H)
I-31	EH	H	BA	1181,6	11,11 (s, 1H), 9,15-8,86 (m, 1H), 8,70 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33-8,07 (m, 3H), 7,82-7,66 (m, 1H), 7,22 (d, J = 19,0 Гц, 1H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,86-6,63 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 5,11-4,81 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,51-4,33 (m, 2H), 4,33-4,16 (m, 2H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,97-1,46 (m, 21H), 1,26-1,02 (m, 5H), 1,03-0,88 (m, 4H)
I-32	ED	H	BA	1185,6	11,10 (s, 1H), 9,12-8,64 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,33-

I-№ ^a	Стадия 1, амин	Стадия 1, кислота	Стадия 1, карбоксилат	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
					8,06 (m, 3H), 7,79-7,65 (m, 1H), 7,35-7,11 (m, 2H), 7,00-6,82 (m, 3H), 6,80-6,64 (m, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 1H), 4,69-4,54 (m, 1H), 4,51-4,12 (m, 4H), 4,10-3,79 (m, 2H), 3,77-3,51 (m, 5H), 3,06-2,80 (m, 4H), 2,80-2,55 (m, 3H), 2,26-2,15 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,06-1,80 (m, 5H), 1,81-1,47 (m, 14H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,32-0,77 (m, 10H)

^aРеакции проводили при КТ в течение 1-16 ч. На стадии 2 в качестве основания также можно использовать ТЭА. Соединения очищали при стандартных условиях, например, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием разных условий. ^bУдаление защитной группы проводили с использованием 4 М раствора HCl в диоксане и ДХМ при КТ в течение 2 ч.

Пример 2 (методика 2): Синтез (2-{[(5S,8S,10aR)-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-10 {[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил} пропил]карбамоил}-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-ил)дифторметилфосфоновой кислоты (I-2)





Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[[(1S)-3-карбамоил-1-[[[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил} пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]дiazоцин-3-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2-амино-N-[(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]пентандиаמידгидрохлорида (100 мг, 0,137 ммоль, промежуточный продукт EB) и (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]дiazоцин-8-карбоновой кислоты (52,64 мг, 0,137 ммоль, промежуточный продукт AW) в ДМА (1 мл, 10 ммоль) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (67,51 мг, 0,178 ммоль) и ТЭА (0,09 мл, 0,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-65% В за 25 мин; скорость потока: 65 мл/мин;

детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (90 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,04-8,89 (m, 1H), 8,71-8,61 (m, 1H), 7,51-6,38 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,12-6,92 (m, 3H), 6,92-6,69 (m, 5H), 5,91-5,58 (m, 1H), 5,36-5,16 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,84-4,68 (m, 1H), 4,67-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 1H), 3,05-2,73 (m, 7H), 2,66-2,08 (m, 10H), 1,99-1,52 (m, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,32-0,98 (m, 4H), 0,87-0,21 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 1063,4.

Стадия 2 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилаттрифторацетат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (90 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (3,60 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли ТФК (1,80 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80 мг, выход 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,14-6,96 (m, 3H), 6,96-6,77 (m, 3H), 5,26-5,18 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,03-2,82 (m, 4H), 2,78-2,47 (m, 9H), 2,42-2,01 (m, 10H), 1,99-1,54 (m, 7H), 1,52-1,01 (m, 5H), 0,97-0,28 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 963,9.

Стадия 3 - Метил-(5S,8S,10aR)-8-{[(1S)-3-карбамоил-1-{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил} пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}пропил]карбамоил}-5-{5-[(диэтоксифосфорил)диформетил]-1-бензотиофен-2-амидо}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-{{(1S)-3-карбамоил-1-{{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}}пропил]карбамоил}}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилаттрифторацетата (80 мг, 0,08 ммоль) и 5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (27,47 мг, 0,075 ммоль, промежуточный продукт АХ) в ДМА (2,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ГАТУ (37,27 мг, 0,098 ммоль) и ТЭА (0,06 мл, 0,430 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 30 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 40% В и концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (70 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,26-8,14 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,07-6,91 (m, 4H), 5,47-5,26 (m, 1H), 5,17-4,99 (m, 2H), 4,48-4,35 (m, 3H), 4,33-4,09 (m, 5H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 3H), 3,71-3,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,07-2,51 (m, 8H), 2,44-1,94 (m, 8H), 1,92-1,41 (m, 8H), 1,38-1,27 (m, 6H), 1,20-1,15 (m, 4H), 1,05-0,24 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 1309,5.

Стадия 4 - (2-{{(5S,8S,10aR)-8-{{(1S)-3-Карбамоил-1-{{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}}пропил]карбамоил}}-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-ил)дифторметилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-8-{{(1S)-3-карбамоил-1-{{(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-{{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил}}пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамоил}}пропил]карбамоил}}-5-{{5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-амидо}}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (70 мг, 0,05 ммоль) и TMSI (53,49 мг, 0,265 ммоль) в ДХМ (1 мл) в

атмосфере азота при 25°C добавляли триметилсилил-2,2,2-трифтор-N-(триметилсилил)этанкарбоксоимидат (N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид, БСТФА, 68,81 мг, 0,267 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. После завершения 5 реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-45% В за 30 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В и 10 концентрировали при пониженном давлении) и получали искомое соединение (16,2 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,99-8,94 (m, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,19-8,00 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,34-7,08 (m, 3H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,77-6,66 (m, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 4,96-4,82 (m, 2H), 4,42-4,09 (m, 5H), 3,97-3,73 (m, 15 2H), 3,69-3,60 (m, 3H), 3,58-3,37 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,82-2,55 (m, 5H), 2,20-1,94 (m, 6H), 1,91-1,35 (m, 12H), 1,27-1,08 (m, 2H), 1,07-0,85 (m, 1H), 0,81-0,68 (m, 1H), 0,64-0,45 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 1254,1.

Таблица 3: Соединения, синтезированные по методике 2, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты и на стадии 3 20 проводили реакцию сочетания с соответствующей кислотой

I-№ ^a	Стадия 1, амин	Стадия 1, кислота	Стадия 3, кислота	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-3	EC	AW	AX	1253,4	11,09 (s, 1H), 8,99-8,93 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 8,20-8,01 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,08-6,92 (m, 3H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 2H), 4,42-4,12 (m, 4H), 3,97-3,75 (m, 5H), 3,73-3,61 (m, 7H), 2,97-2,73 (m, 7H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,15-1,93 (m, 5H), 1,92-1,39 (m, 11H), 1,34-1,13 (m, 2H), 1,09-0,79 (m, 1H), 0,75-0,48 (m, 1H)
I-11	EB	A	AX	1195	11,08 (s, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 8,21-7,97 (m, 4H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,99-4,86 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 3H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,98-2,73 (m, 4H), 2,73-2,54 (m, 5H), 2,14-1,95 (m, 5H), 1,88-1,81 (m, 7H), 1,71-1,36 (m, 11H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,05-0,91 (m, 1H), 0,75-0,46 (m, 1H)

I- № ^a	Стадия 1, амин	Стадия 1, кислота	Стадия 3, кислота	ЖХ/МС (ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-14	ЕС	ЕК	АХ	1214,5	11,09 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 4H), 2,99-2,80 (m, 7H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 5H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,06-0,90 (m, 1H), 0,77-0,61 (m, 1H)

^aСтадию 1 во всех случаях проводили при КТ в течение 3-12 ч. Стадию 2 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-4 ч. Также можно использовать другие реагенты для удаления защитной группы, такие как ТФК. Стадию 3 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-2 ч. Для проведения реакции сочетания вместо ГАТУ также можно использовать ТЭА в NMR.

Пример 3. Протокол исследования с использованием метки NiViT

Приготовление соединения и высевание клеток: Трансфицированные клетки A549 переносили из чашки в среду для клеточных культур и подсчитывали количество клеток. Клетки разводили культуральной средой до необходимой плотности и 30 мкл суспензии клеток (примерно 2000 клеток/лунка) добавляли в каждую лунку указанного 384-луночного культурального планшета для клеток и планшет помещали в инкубатор и выдерживали при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 ч. Соединения разводили с получением 10 мМ исходного раствора и 12 мкл исходного раствора переносили в 384-луночный планшет НМО (низкий мертвый объем). Проводили 3-кратное разведение, всего готовили 10 доз, путем переноса 4 мкл соединения в 8 мкл ДМСО с помощью устройства для операций с жидкостями TECAN (EVO200). 30 мкл Разведенного соединения переносили из планшета с соединениями в указанный планшет с клетками с использованием Echo550 и планшет помещали в инкубатор и выдерживали при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 ч.

Детектирование: Планшеты извлекали из инкубаторов и приводили в равновесие при комнатной температуре в течение 15 мин. Перед проведением эксперимента реагент для детектирования Nano-Glo Hibt Lytic (Promega Cat# N3040) оттаивали и приводили в равновесие при комнатной температуре. В 5 каждую предназначенную для проведения детектирования лунку добавляли 30 мкл реагента для детектирования Nano-Glo Hibt Lytic. Планшеты выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем их считывали с использованием EnSpire.

Анализ результатов: Значение оставшейся активности рассчитывали по 10 следующей формуле:

$$\text{оставшаяся активность (\%)} = 100\% \times (\text{Lum}_{\text{образец}} - \text{Lum}_{\text{ОК}}) / (\text{Lum}_{\text{ПК}} - \text{Lum}_{\text{ОК}})$$

ОК - отрицательный контроль, ПК - положительный контроль

Значения IC₅₀ рассчитывали путем аппроксимации зависимости с использованием программного обеспечения Xlfit (v5.3.1.3), уравнение 201: fit = 15 (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))); A: низ; B: верх; C: IC₅₀; и D: угол наклона

Результаты проводимого с использованием метки HiViT исследования 20 разложения STAT3 с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены в таблице 4. Буквенные обозначения DC₅₀ для STAT3 включают: A (<0,05 мкМ); B (0,05-0,2 мкМ); C (0,2-1,0 мкМ) и D (>1,0 мкМ).

Таблица 4. Результаты проводимого с использованием метки HiViT исследования разложения STAT3

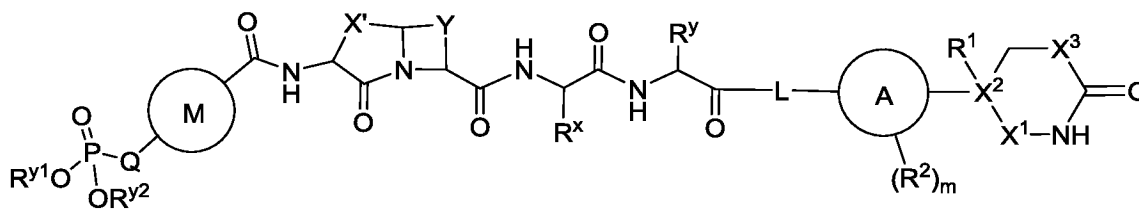
I-№	Проводимое с использованием метки HiViT разложение STAT3 в клетках A549 через 24 ч: среднее геометрическое значение DC ₅₀ (нМ), абсолютное, внешний контроль
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	C
I-5	B
I-6	C
I-7	C
I-8	D
I-9	C
I-10	B
I-11	B
I-12	C
I-13	C

I-№	Проводимое с использованием метки HiViT разложение STAT3 в клетках A549 через 24 ч: среднее геометрическое значение DC ₅₀ (нМ), абсолютное, внешний контроль
I-14	D
I-15	C
I-16	C
I-17	C
I-18	C
I-19	C
I-20	C
I-27	D
I-28	D
I-29	D
I-30	D
I-31	B
I-32	C

Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что в приведенные в настоящем изобретении базовые примеры можно внести изменения и получить другие варианты осуществления, в которых применяют соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I-bbb:



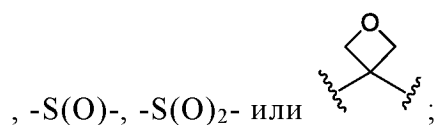
5

I-bbb

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-



10

X² обозначает атом углерода или атом кремния;

X³ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

R¹ обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)NR₂OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SiR₃ или

15

необязательно замещенную алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

каждый R независимо обозначает водород или optionally замещенную

группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных

20

из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное

кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа

следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота,

необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют

25

необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично

ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое

или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в

дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$,
 5 $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$,
 $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$;

каждый R^6 и R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу,

выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа,

10 фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое

или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо

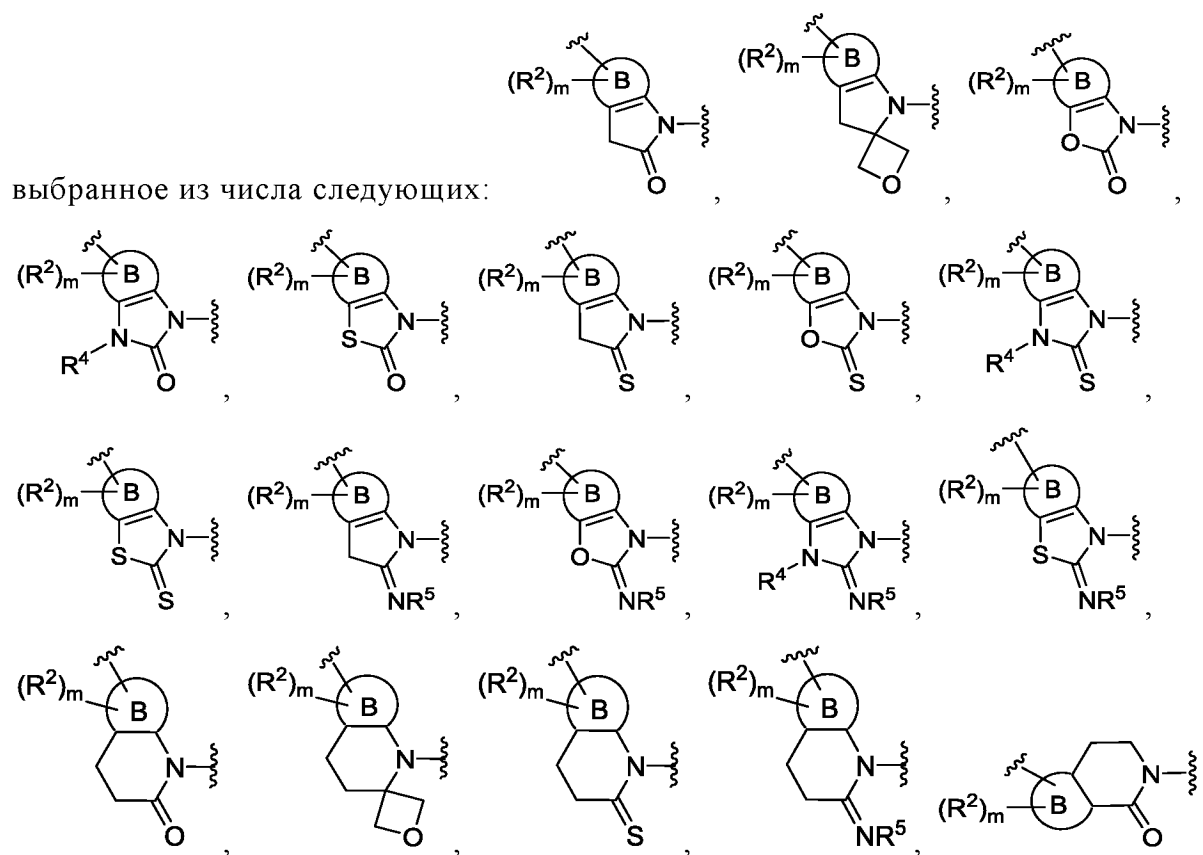
выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное

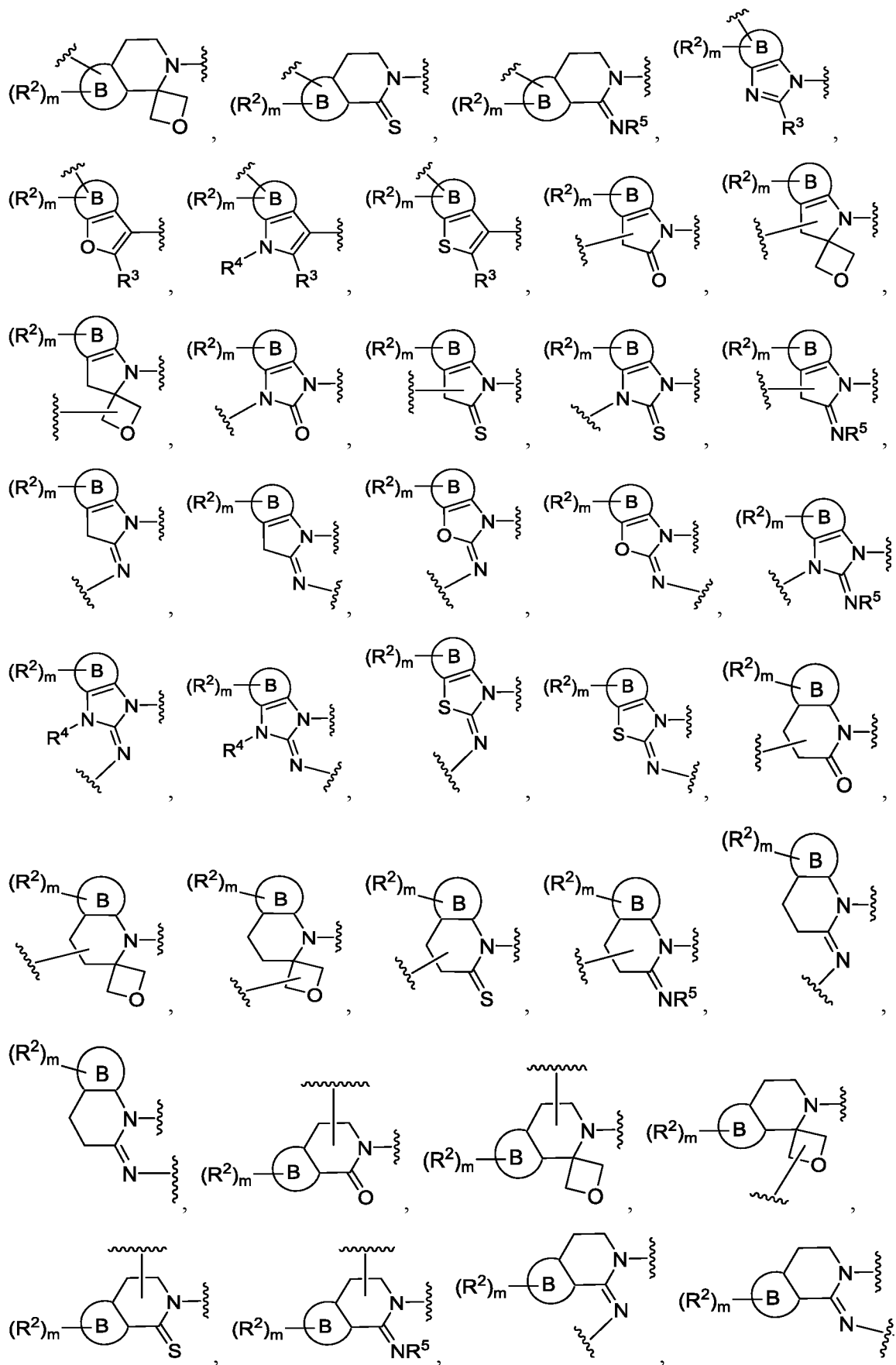
гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из

числа следующих: азот, кислород и сера;

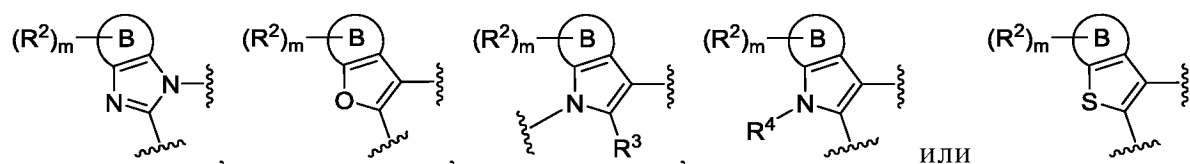
15 кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

выбранное из числа следующих:





5



где:

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа
 следующих: бензил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома,
 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-
 членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или
 гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
 следующих: азот, кислород или сера;

R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, $-OR$, $-NR_2$ или $-SR$;

каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$ или $-NRS(O)_2R$;

R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или $-CN$;
 m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично
 ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где
 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на $-Cu-$, $-O-$,
 $-NR-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, $-Si(OH)R-$, $-Si(OH)_2-$, $-P(O)OR-$, $-P(O)R-$ или $-P(O)NR_2-$, где:

каждый $-Cu-$ независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное
 кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный
 бициклический ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично
 ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично
 ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-
 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,
 содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
 кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный
 спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный
 бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,

содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

5 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

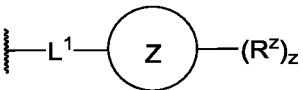
X' обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_x-$, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в X', необязательно заменены двухвалентной группой, выбранной из числа следующих: $-NR-$, $-N(COR)-$, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, и $-N(SO_2NR_2)-$, где:

10 x равен 1, 2, 3, 4 или 5;

Y обозначает необязательно замещенный $-(CH_2)_y-$, где:

y равен 1, 2 или 3;

R^x обозначает водород, R^A, $-(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CR_2)_{1-3}CONR_2$;

R^y обозначает водород, R^A или  ;

15 L¹ обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₅-углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L¹, независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

20 кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

25 R^z обозначает водород, R^A, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$;

30 z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

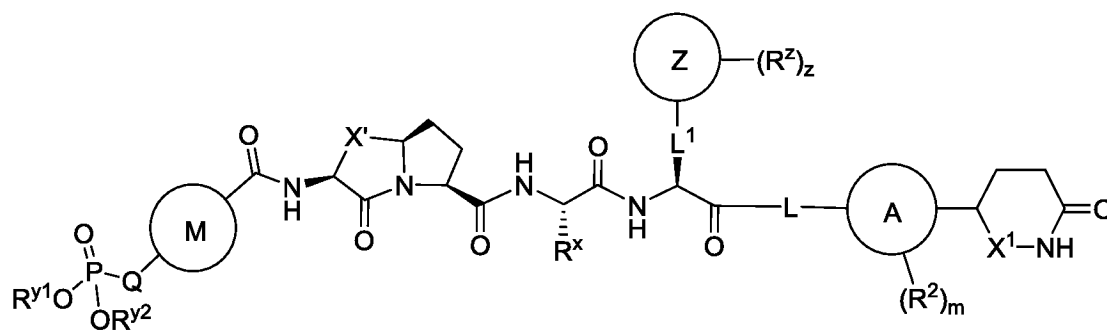
кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный

гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

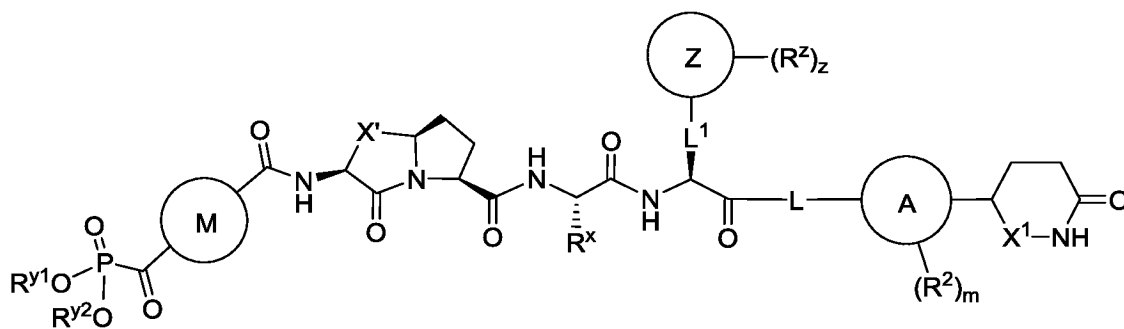
Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-; и

R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A, -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R.

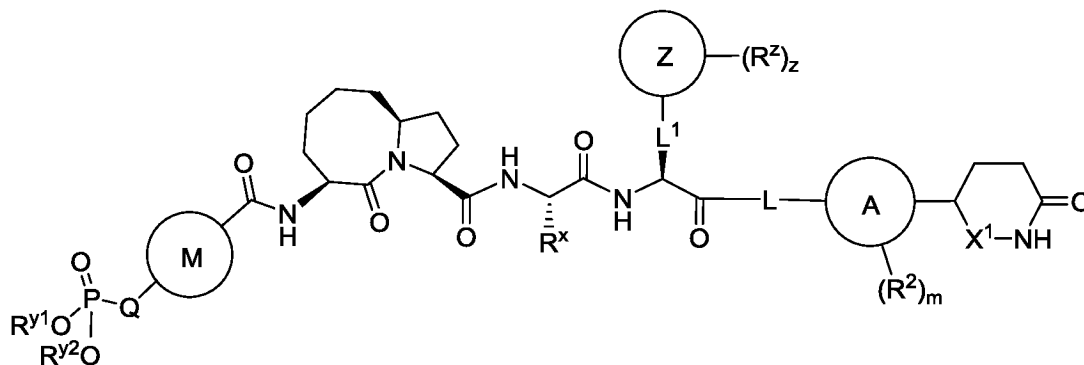
10 2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой любое, описываемое следующими формулами:



I-bbb-1

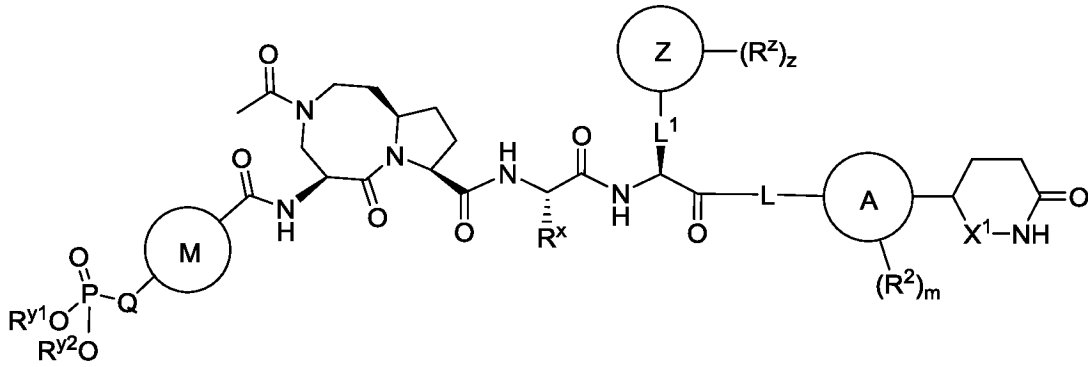


I-bbb-2

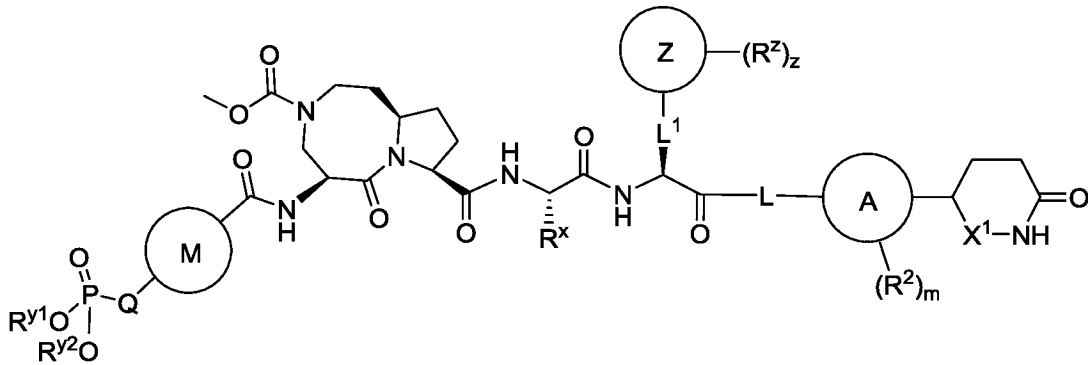


I-bbb-3

15



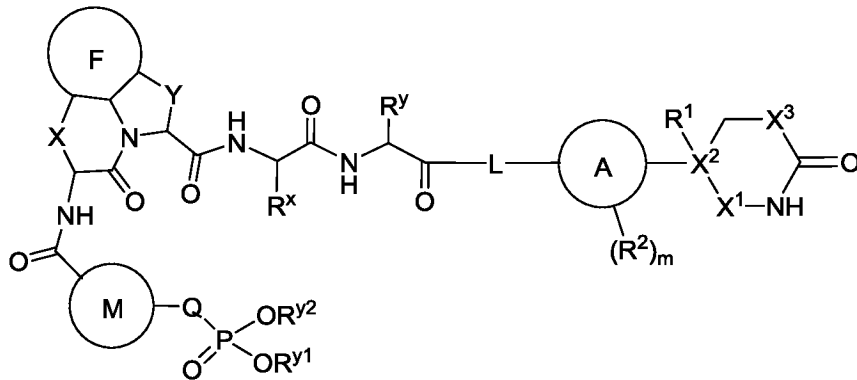
I-bbb-4



I-bbb-5

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы I-ddd:

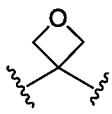


I-ddd

10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

X¹ обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-

, -S(O)-, -S(O)₂- или ;

X² обозначает атом углерода или атом кремния;

X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-CR_2-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$ или $-SiR_2-$;

R^1 обозначает водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)NR_2OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или

5
необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу; каждый R независимо обозначает водород или optionally замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное
10
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R , присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, optionally взятые вместе с промежуточными атомами, образуют

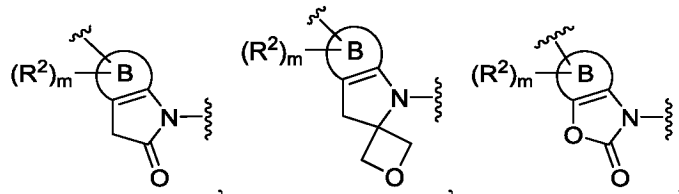
15
необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому присоединены две группы R , содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,
20
кислород и сера;

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)NROR$, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$,
25
 $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ или $-NRS(O)_2R$;

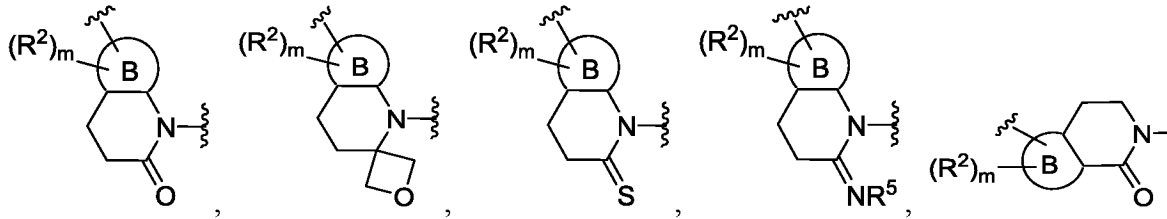
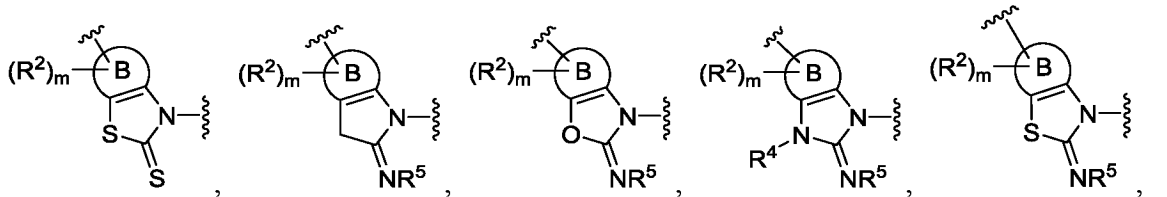
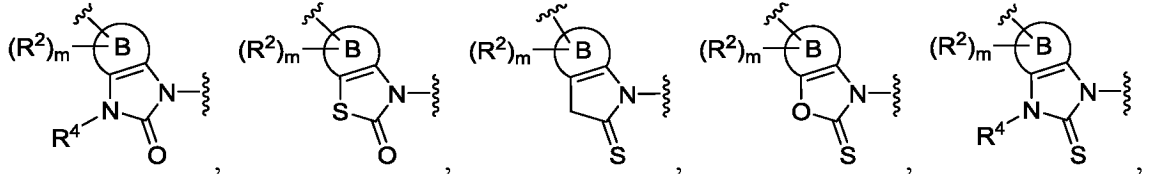
каждый R^6 и R^A независимо обозначает optionally замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо

30
выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

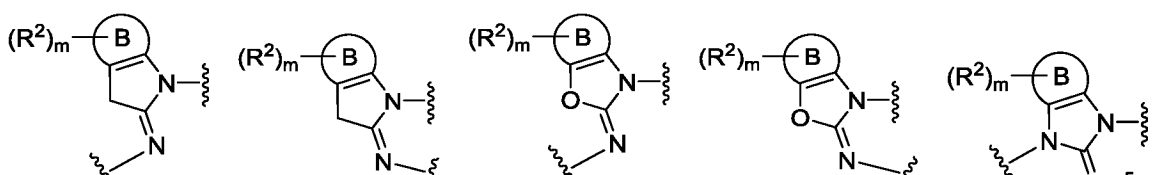
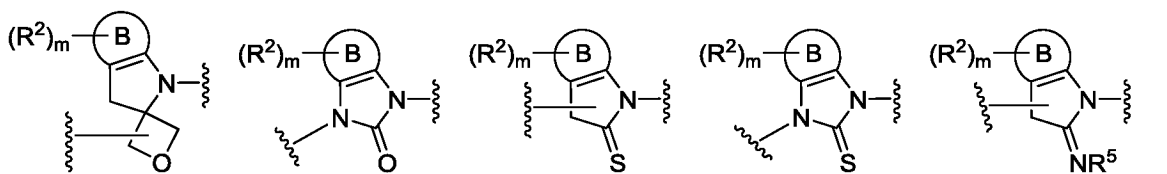
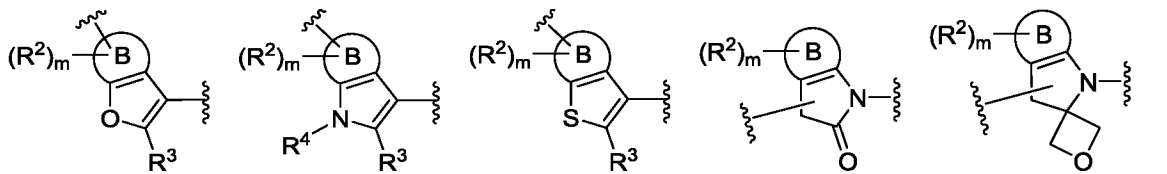
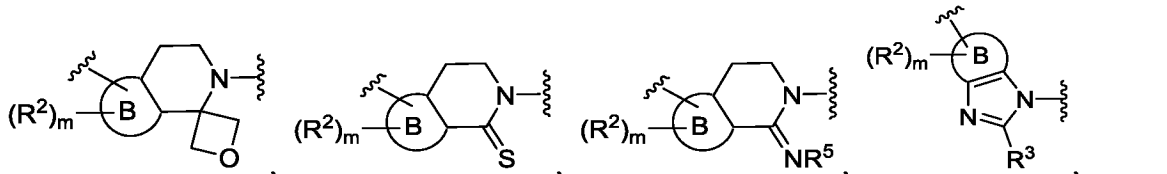
кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

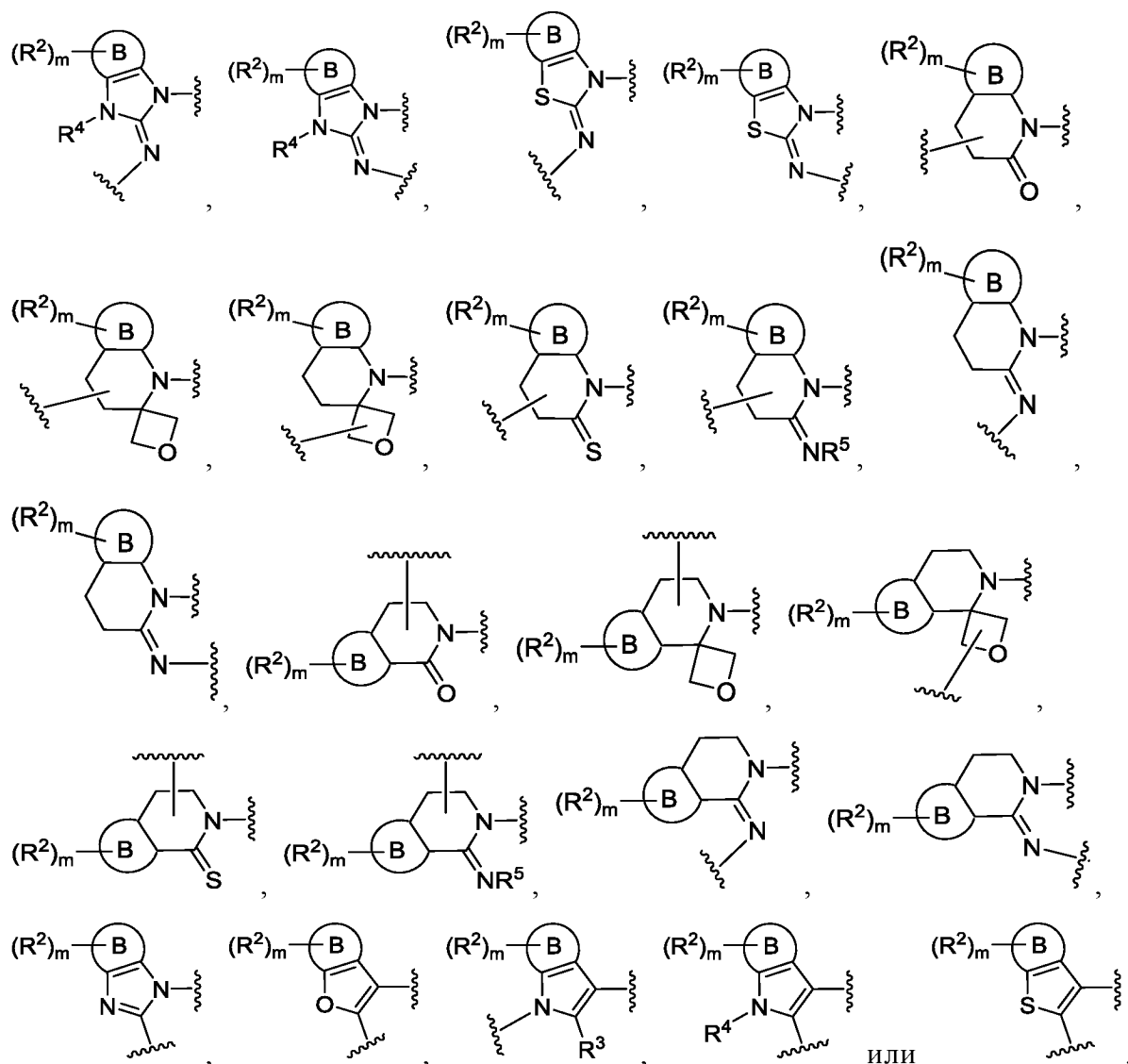


выбранное из числа следующих:



5





5

где:

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа
 следующих: бензил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома,
 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-
 10 членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или
 гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
 следующих: азот, кислород или сера;

R^3 выбран из числа следующих: водород, галоген, -OR, -NR₂ или -SR;

каждый R^4 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -
 15 NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -
 OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R;

R^5 обозначает водород, алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу или -CN;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₂₀-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -

5 P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:

каждый -Cy- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный

бициклический ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично

ненасыщенный карбоцикленил, 4-11-членный насыщенный или частично

10 ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил, 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил, 4-

7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный

15 спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный

бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил,

содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

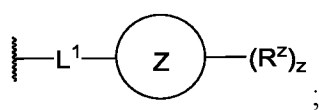
кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома,

20 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-

членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

R^x обозначает водород, R^A, -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;

R^y обозначает водород, R^A или  ;

25 L¹ обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или частично

ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₅-углеводородную цепь, где

0-3 метиленовых звена, содержащихся в L¹, независимо заменены на -O-, -NR-, -

CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил,

30 нафтил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный

насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил,

содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

R^z обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -

5 CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R;

z равен 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное

10 кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

15 X обозначает необязательно замещенный -(CH₂)_x-, где:

x равен 0, 1, 2 или 3;

Y обозначает необязательно замещенный -(CH₂)_y-, где:

y равен 0, 1, 2 или;

кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо,

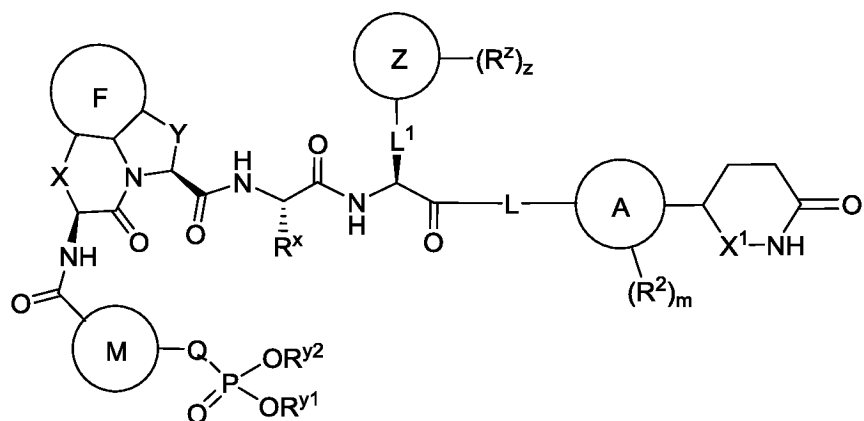
20 выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или

25 сера;

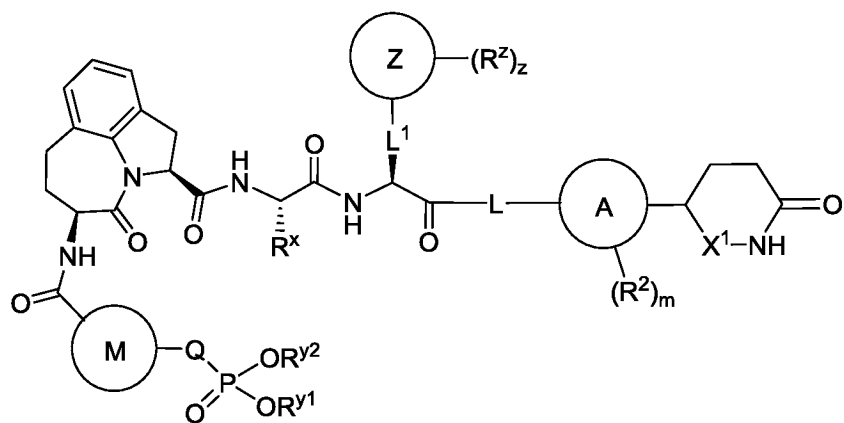
Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-; и

R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R.

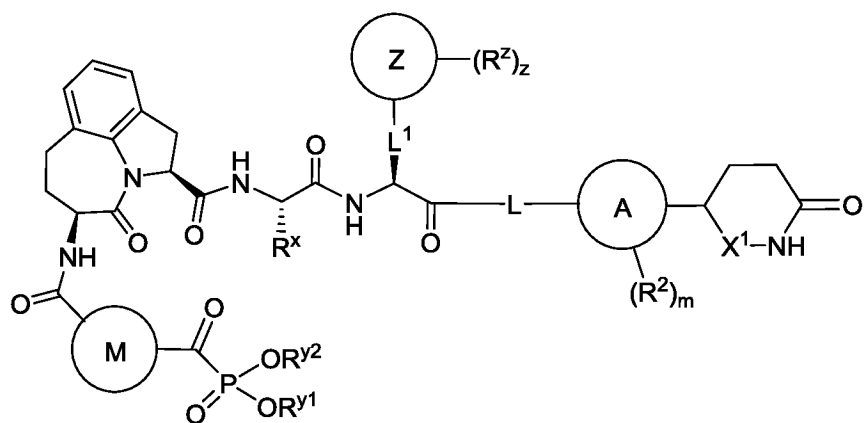
4. Соединение по п. 3, где указанное соединение представляет собой любое, описываемое следующими формулами:



I-ddd-1



I-ddd-2



I-ddd-3

или его фармацевтически приемлемая соль.

10

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил или 5-6-

членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

5 6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R^x обозначает $-(CH_2)_{1-3}OCONR_2$ или $-(CH_2)_{1-3}CONR_2$.

10 7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где кольцо Z представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

15 8. Соединение по любому из п.п. 1-7, где кольцо M представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил или гетероцикленил, содержащий 1-4 гетероатома, 20 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: $-CF_2-$ и $-C(O)-$.

25 10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где R^{y1} и R^{y2} каждый независимо обозначает водород, $-CH_2CO_2R$ или $-CH_2OCO_2R$.

30 11. Соединение по любому из п.п. 1-10, где указанное соединение представляет собой любое, выбранное из числа указанных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

5 13. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.

10 14. Способ разложения белка STAT3 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-11 или содержащей его фармацевтической композиции, или введение указанного биологического образца во взаимодействие с ними.

15 15. Способ лечения опосредуемого с помощью STAT3 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-11 или содержащей его фармацевтической композиции.

20 16. Способ по п. 15, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

25 17. Способ по п. 15, где опосредуемое с помощью STAT3 нарушение, заболевание или патологическое состояние выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное заболевание, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологическое состояние, связанное с трансплантацией органа, иммунодефицитное нарушение, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунное
30 патологическое состояние, включающее активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

18. Способ по п. 17, где рак выбран из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН), рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легких, уротелиальный рак, рак печени, рак желчных протоков, рак почки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли и злокачественные заболевания крови, включая лимфомы, лейкозы, миеломы, миелопролиферативные неоплазии и миелодиспластические синдромы.

10

19. Способ по п. 17, где аутоиммунное заболевание выбрано из числа следующих: системный склероз, идиопатический фиброз легких, воспалительная болезнь кишечника, атопический дерматит, ревматоидный артрит, острая реакция "трансплантат против хозяина", хроническая реакция "трансплантат против хозяина" и фиброзные заболевания тканей.

15

20. Способ по п. 18, где злокачественное заболевание крови выбрано из числа следующих: лейкоз из БГЛ (большие гранулярные лимфоциты) (Т- и НК-клетки), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ), периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ), острый миелолейкоз, множественная миелома и миелофиброз.

20