

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

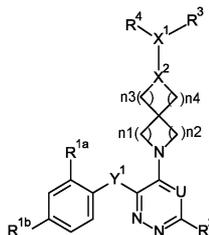
(21) **202393132** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.12.29(22) Дата подачи заявки
2022.05.09(51) Int. Cl. *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)(54) **КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ**

(31) PCT/CN2021/093036; PCT/
CN2021/100522; PCT/
CN2021/100523; PCT/CN2022/086003;
PCT/CN2022/086004
(32) 2021.05.11; 2021.06.17; 2021.06.17;
2022.04.11; 2022.04.11
(33) CN
(86) PCT/CN2022/091678
(87) WO 2022/237719 2022.11.17
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Даскалакис Никки, Гуттке Кристина
Дайан (US), Квон Минчхоль (BE),
Ферранте Люсилла Анджела, Пакман
Кэтрин Элизабет, Пич Эва Кристина
(US), Филиппар Ульрике, Верхюлст
Тинне Анн Й, Али-Ахмед Сумия
(BE), Бхогал Балприт, Сунь Юй (US),
Цай Вэй, Дай Сюэдун (CN), Керолль
Оливье Алексис Жорж (FR), Тюринг
Йоханнес Вилхелмус Й. (BE), Лю
Ляньчжу, Сюй Яньпин, Фу Лицян,
Ли Мин, Фан Личао, Дэн Сянцзюнь,
Ын Алиша Ти Фуай (CN), Дарвилл
Николас Фредди Дж, Панде Винит
(BE)

(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) Раскрыты комбинации, содержащие терапевтически эффективное количество ингибитора менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DNODH. Также описаны способы лечения субъекта, у которого был диагностирован рак, с использованием таких комбинаций. Соединения представлены формулой (I) следующим образом:



где R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, U, Y¹, X¹, X², n¹, n², n³ и n⁴ определены в данном документе.

A1

202393132

202393132

A1

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

5 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к новым комбинациям, содержащим терапевтически эффективное количество ингибитора менина и белка лейкоза смешанного происхождения 1 (менин-MLL) формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DNODH; а также способы лечения субъекта, у которого диагностирован рак, с использованием таких комбинаций.

15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак является основной причиной смерти во всем мире. Из 10 млн случаев смерти от рака, зарегистрированных GLOBOCAN в 2020 году, 7,1% приходится на гематопозитические расстройства. Соответственно, срочно требуются новые методы лечения гематопозитических расстройств, включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), о чем подробнее будет сказано ниже.

20

[0003] ОМЛ представляет собой распространенное гематологическое злокачественное новообразование, частота возникновения которого повышается от 3 : 100 000 у молодых людей до более 20 : 100 000 у пожилых людей. Для пациентов в возрасте < 60 лет общая выживаемость (OS) составляет 40–50%, а для пациентов в возрасте > 60 лет — только 5%. Большинство вновь диагностированных пациентов с ОМЛ старше 60 лет. Для этой популяции пациентов стандартная индукционная химиотерапия часто оказывается неприемлемой из-за повышенной смертности, связанной с лечением, как результат возраста и сопутствующих заболеваний. Стандартом лечения пациентов с ОМЛ, не подходящих для комбинированной химиотерапии, является терапия гипометилирующими агентами (азациитидин или децитабин) или цитарабином в низких дозах. Рецидивирующий/рефрактерный ОМЛ с мутацией FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) лечат ингибитором FLT3-киназы (например, гилтеритинибом,

30

мидостаурином). Несмотря на эти способы лечения первой линии, медиана общей выживаемости составляет всего около 10 месяцев. При всех типах ОМЛ, несмотря на первоначальный терапевтический ответ, часто возникает рецидив заболевания, который является наиболее частой причиной смерти. Стандартная химиотерапия и аллогенная трансплантация стволовых клеток (при ее использовании) часто не позволяют уничтожить все опухолевые клетки и приводят к селекции устойчивых к химиотерапии субклонов лейкоза, распространяющих опухоль. Пациенты, рефрактерные к «спасительной терапии», получают паллиативное лечение, так как существующие возможности лечения крайне ограничены. У этих пациентов медиана выживаемости составляет 2 месяца. Кроме того, пациенты с недавно диагностированными МДС промежуточного или высокого риска, а также с рецидивами после стандартного лечения имеют плохой прогноз и высокий риск прогрессирования в ОМЛ. Таким образом, существует острая необходимость в новых методах лечения пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) ОМЛ и МДС, вновь выявленных пациентов с ОМЛ, не подходящих для индукционной химиотерапии по возрасту и сопутствующим заболеваниям, а также вновь выявленных пациентов с МДС среднего/высокого/очень высокого риска.

[0004] ОЛЛ представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, развивающееся вследствие нарушения дифференцировки, пролиферации и накопления лимфоидных клеток-предшественников в костном мозге и/или экстрамедуллярных участках. ОЛЛ составляет 12% всех случаев лейкозов и является наиболее распространенным детским острым лейкозом, заболеваемость которым в мире прогнозируется на уровне от 1 до 4,75 на 100 000 человек. ОЛЛ составляет около 20% взрослых лейкозов. Несмотря на высокие показатели полной ремиссии (ПР) (от 80% до 90%) при использовании современных методов лечения, у большинства взрослых пациентов с ОЛЛ наблюдаются рецидивы. Пятилетняя общая выживаемость составляет приблизительно 30–40% у взрослых и пожилых пациентов. Таким образом, существует настоятельная потребность в новых методах лечения рака, в частности рецидивирующего/рефрактерного ОЛЛ, прежде всего у взрослых и особенно пожилых пациентов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к новым комбинациям ингибитора менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли или сольвата; и по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH.

[0006] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к вариантам применения таких комбинаций для лечения субъекта, у которого было диагностировано гематопозитическое расстройство, включая, но не ограничиваясь этим, виды рака крови, с использованием ингибитора менина-MLL, описанного в настоящем документе, в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом.

[0007] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к новым способам лечения субъекта, у которого диагностировано гематопозитическое расстройство, с использованием таких комбинаций. Варианты осуществления новых способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL, как описано в настоящем документе, и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого терапевтического агента; причем ингибитор менина-MLL представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

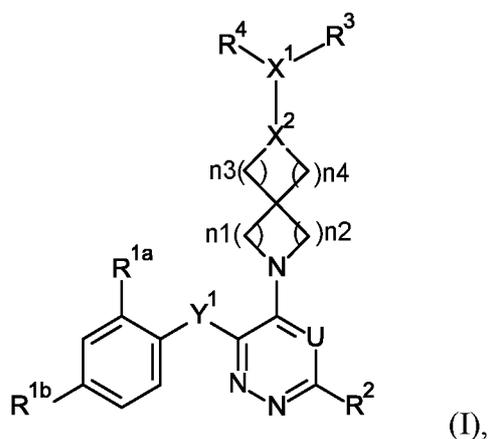
[0008] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к новым способам лечения субъекта, у которого диагностировано гематопозитическое расстройство, с использованием таких комбинаций. Варианты осуществления новых способов включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL, как описано в настоящем документе, и терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH; причем ингибитор менина-MLL представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0009] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способы лечения субъекта, у которого было диагностировано гематопозитическое расстройство, причем способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL формулы (I) или его

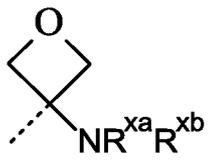
фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и терапевтически эффективного количества азациитидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способы лечения субъекта, у которого было диагностировано гематопозитическое расстройство, причем способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и терапевтически эффективного количества азациитидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; при этом азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту до, одновременно с или после введения ингибитора менина-MLL.

[0011] В различных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой:



и его таутомеры и стереоизомерные формы, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$; Нет; или  ;

Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-4} алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

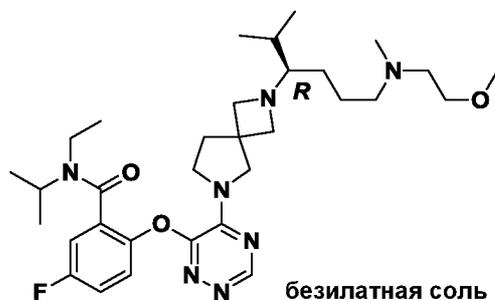
R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

каждый R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0012] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид безилатную соль (бензолсульфонатную соль):



и ее сольваты.

[0013] Специалисту в данной области будет понятно, что «и ее сольваты» относится к безилатной соли (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида.

5 **[0014]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид безилатную соль или ее гидраты.

10 **[0015]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатную соль или ее сольваты.

15 **[0016]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатную соль или ее гидраты.

20 **[0017]** В частности, настоящее изобретение относится к 0,5–2,0 эквивалентам гидрата (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

[0018] В частности, настоящее изобретение относится к 2,0 эквивалентам гидрата (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

25 **[0019]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор менин-ЛСП формулы (I) представляет собой кристаллическую форму А гидрата (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

30 **[0020]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой кристаллическую форму А 0,5–2,0 эквивалентов гидрата (R) -N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

[0021] Более конкретно, настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 2,0 эквивалентов гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

5 [0022] Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

10 [0023] ФИГ. 1 представляет собой порошковую дифракционную рентгенограмму (XRPD) соединения **A4**: кристаллической формы А гидрата бис-безилатной соли *R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида.

15 [0024] ФИГ. 2 демонстрирует сравнение объемов опухоли в зависимости от времени для контрольной группы и для групп, получавших лечение по схеме, включающей различные количества соединения **A3**.

20 [0025] ФИГ. 3 демонстрирует сравнение процента выживаемости опухоли в зависимости от времени (например, кривые выживаемости Каплана — Мейера) для контрольной группы и для групп, получавших лечение по схеме, включающей различные количества соединения **A3**.

[0026] ФИГ. 4А демонстрирует сравнение процента выживаемости в зависимости от времени у мышей с развившимися опухолями OCI-AML3 после введения носителя, монотерапии азациитидином или соединением **A1** или введения двойной комбинации соединения **A1** и азациитидина.

25 [0027] ФИГ. 4Б демонстрирует сравнение процента выживаемости в зависимости от времени у мышей с развившимися опухолями MOLM-13 после введения носителя, монотерапии азациитидином или соединением **A1** или введения двойной комбинации соединения **A1** и азациитидина.

30 [0028] ФИГ. 5 демонстрирует сравнение процента выживаемости в зависимости от времени у мышей с развившимися опухолями MOLM-13 после введения носителя, монотерапии гилтеритинибом или соединением **A1** или введения двойной комбинации соединения **A1** и гилтеритиниба.

[0029] **ФИГ. 6А** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с гилтеритинибом на пролиферацию клеток MOLM-13 *in vitro*.

5 [0030] **ФИГ. 6Б** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с гилтеритинибом на пролиферацию клеток MV4-11 *in vitro*.

[0031] **ФИГ. 7А** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с мидостаурином на пролиферацию клеток MOLM-13 *in vitro*.

10 [0032] **ФИГ. 7Б** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с мидостаурином на пролиферацию клеток MV4-11 *in vitro*.

15 [0033] **ФИГ. 8А** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с идарубицином на пролиферацию клеток MOLM-13 *in vitro*.

[0034] **ФИГ. 8Б** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с идарубицином на пролиферацию клеток OCI-AML3 *in vitro*.

20 [0035] **ФИГ. 9А** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с децитабином на пролиферацию клеток MOLM-13 *in vitro*.

[0036] **ФИГ. 9Б** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A4** в комбинации с децитабином на пролиферацию клеток OCI-AML3 *in vitro*.

25 [0037] **ФИГ. 10А** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A3** в комбинации с соединением **22**, ингибитором DHODH, на пролиферацию клеток MOLM-13 *in vitro*.

30 [0038] **ФИГ. 10Б** представляет собой контурный график $\max R$, который иллюстрирует влияние соединения **A3** в комбинации с соединением **22**, ингибитором DHODH, на пролиферацию клеток OCI-AML3 *in vitro*.

[0039] **ФИГ. 11А** демонстрирует сравнение процента выживаемости в зависимости от времени у мышей с развившимися опухолями MOLM-13 после введения носителя, монотерапии соединением **A1**, ингибитором менина-MLL, или соединением **22**,

ингибитором DHODH, или введения двойной комбинации соединения **A1** и соединения **22**.

5 **[0040] ФИГ. 11Б** демонстрирует сравнение процента выживаемости в зависимости от времени у мышей с развившимися опухолями OCI-AML3 после введения носителя, монотерапии соединением **A1**, ингибитором менина-MLL, или соединением **22**, ингибитором DHODH, или введения двойной комбинации соединения **A1** и соединения **22**.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 **[0041]** Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром и йод.

[0042] Префикс «C_{x-y}» (где x и y представляют собой целые числа) в настоящем документе относится к количеству атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆ алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и т. д.

15 **[0043]** В контексте данного документа термин «C₁₋₄алкил» в качестве группы или части группы представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и т. п.

20 **[0044]** Аналогично, в контексте данного документа термин «C₁₋₆алкил» в качестве группы или части группы представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил и т. п.

25 **[0045]** В контексте данного документа термин «C₃₋₆циклоалкил» в качестве группы или части группы образует насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0046] Специалисту в данной области будет понятно, что S(=O)₂ или SO₂ представляет собой сульфонильную группу.

30 **[0047]** Специалисту в данной области будет понятно, что CO или C(=O) представляет собой карбонильный фрагмент.

[0048] Специалисту в данной области будет понятно, что группа, такая как -CRR-, представляет собой

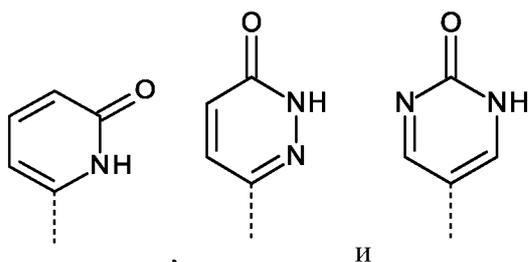
[0049]  . Примером такой группы является $-CR^{5a}R^{5b}-$.

[0050] Специалисту в данной области будет понятно, что группа, такая как $-NR-$,

представляет собой  . Примером такой группы является $-NR^{5c}-$.

[0051] Неограничивающие примеры «моноклических 5- или 6-членных ароматических колец, содержащих один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент», включают, но не ограничиваются ими, пирозолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или 1,2-дигидро-2-оксо-4-пиридинил.

[0052] Специалисту в данной области будет понятно, что 5- или 6-членное моноклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и карбонильный фрагмент, включает, но не ограничивается ими,



[0053] Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей, каждое определение является независимым.

[0054] Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, в формуле (I)), каждое определение является независимым.

[0055] В целом, всякий раз, когда термин «замещенный» используется в настоящем изобретении, он означает, если иное не указано или не ясно из контекста, что он указывает, что один или более атомов водорода, в частности от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, на атом или радикал, указанные в выражении с использованием «замещенный», заменены выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность не превышена и что замещение приводит к химически стабильному соединению, то есть к соединению, достаточно прочному, чтобы выдержать выделения из реакционной смеси до используемой степени чистоты (выделение после реакции, например очистка хроматографией на силикагеле). В

конкретном варианте осуществления, когда число заместителей явно не указано, число заместителей равно единице.

5 **[0056]** Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к химически стабильным соединениям. «Стабильное соединение» в контексте данного документа означает соединение, достаточно стойкое, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до используемой степени чистоты (выделение после реакции, например очистка хроматографией на силикагеле).

10 **[0057]** Специалисту в данной области будет понятно, что термин «необязательно замещенный» означает, что атом или радикал, указанные в выражении с использованием «необязательно замещенный», может быть замещенным или незамещенным (это означает замещенный или незамещенный, соответственно).

15 **[0058]** Если во фрагменте присутствуют два или более заместителей, если это возможно и если не указано иное или не ясно из контекста, они могут замещать атомы водорода у одного и того же атома или они могут замещать атомы водорода у разных атомов в фрагменте.

[0059] В контексте настоящего изобретения «насыщенный» означает «полностью насыщенный», если не указано иное.

20 **[0060]** Если иное не указано или не ясно из контекста, группы ароматических колец можно присоединить к остальной части молекулы формулы (I) через любой доступный атом углерода кольца (C-связанный) или атом азота (N-связанный).

[0061] Если иное не указано или не ясно из контекста, группы ароматических колец могут необязательно быть замещенными, если это возможно, на атомах углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления.

25 **[0062]** Термин «содержащий», используемый в контексте данного документа, включает в себя термины «состоящий из» и «состоящий по существу из». Все варианты осуществления, описанные в данном документе, с использованием термина «содержащий» также применимы для вариантов осуществления изобретения, в которых термин «содержащий» ограничен термином «состоящий из». Аналогичным образом все варианты осуществления, описанные в данном документе, с
30 использованием термина «содержащий» также применимы для вариантов осуществления изобретения, в которых термин «содержащий» ограничен термином «состоящий по существу из».

[0063] В контексте данного документа термин «субъект» относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, кошке, собаке, примату или человеку),

более предпочтительно к человеку, который является или был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

5 **[0064]** В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологический или медицинский ответ со стороны системы тканей животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или иным медицинским работником и который включает в себя ослабление или отмену симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

10 **[0065]** Подразумевается, что термин «композиция» охватывает продукт, включающий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, который можно получать, прямо или косвенно, из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

15 **[0066]** Подразумевается, что в контексте данного документа термин «лечение» относится ко всем процессам, при которых может происходить замедление, прерывание, остановка или прекращение прогрессирования расстройства или смягчение одного или более его симптомов, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов.

20 **[0067]** В контексте данного документа любая химическая формула, в которой связи показаны только сплошными линиями, а не сплошными клиновидными или заштрихованными клиновидными связями, или иным образом обозначены как имеющие определенную конфигурацию (например, *R*, *S*) вокруг одного или более атомов, рассматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

25 **[0068]** В данном документе выше и далее термин «соединение(я) формулы (I)» включает их таутомеры и их стереоизомерные формы.

[0069] В данном документе выше и далее термин «соединение(я) формулы (Z)» включает их таутомеры и их стереоизомерные формы.

30 **[0070]** В данном документе выше или ниже термины «стереоизомеры», «стереоизомерные формы» или «стереохимически изомерные формы» используются взаимозаменяемо.

[0071] Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

[0072] Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями по отношению друг к другу, которые нельзя совместить. Смесь 1 : 1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

5 [0073] Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют особую пространственную конфигурацию, возникающую в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие больших стерических затруднений. Предполагается, что все атропоизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

10 [0074] Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. не связаны как зеркальные отражения. Если соединение содержит двойную связь, заместители могут быть в конфигурации *E* или *Z*.

15 [0075] Заместители у двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалов могут иметь как *цис*-, так и *транс*-конфигурацию; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, заместители могут находиться в *цис*- или *транс*-конфигурации.

[0076] Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропоизомеры, диастереомеры, рацематы, *E*-изомеры, *Z*-изомеры, *цис*-изомеры, *транс*-изомеры и их смеси, если это химически возможно.

20 [0077] Значение всех указанных терминов, т. е. энантиомеры, атропоизомеры, диастереомеры, рацематы, *E*-изомеры, *Z*-изомеры, *цис*-изомеры, *транс*-изомеры и их смеси, известны специалистам в данной области.

25 [0078] Абсолютная конфигурация задается в соответствии с системой Кана — Ингольда — Прелога. Конфигурация асимметричного атома определяется либо как *R*, либо как *S*. Разрешенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет. Например, разделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

30 [0079] Если определен конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер по существу свободен от, т. е. связан с менее чем 50%, предпочтительно с менее чем 20%, более предпочтительно с менее чем 10%, еще более предпочтительно с менее чем 5%, в частности с менее чем 2% и наиболее предпочтительно с менее чем 1%, других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, обозначено как (*R*), это означает, что соединение практически не содержит (*S*)-изомера;

если соединение формулы (I), например, обозначено буквой *E*, это означает, что соединение по существу не содержит изомера *Z*; если соединение формулы (I), например, указано как цис-изомер, это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

5 **[0080]** Некоторые соединения в соответствии с формулой (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Подразумевается, что такие формы в той мере, в какой они могут существовать, хотя и явно не указаны в приведенной выше формуле (I), включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

10 **[0081]** Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть образованы с использованием обычных средств, например, путем реакции формы свободной кислоты или формы свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является
15 нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды посредством стандартных методов (например, в вакууме, посредством сублимационной сушки или фильтрации). Соли также можно получить путем обмена противоионов соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например с использованием приемлемой ионообменной смолы.

20 **[0082]** Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли, упомянутые выше или далее, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей кислот и оснований, которые способны образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

[0083] Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородную или бромистоводородную
25 кислоту, серную, азотную, фосфорную и т. п. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандионовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандионовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая,
30 цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, павовая и т. п. кислоты. И наоборот, упомянутые солевые формы можно преобразовать в форму свободного основания посредством обработки приемлемым основанием.

[0084] Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также могут быть превращены в их нетоксичные формы солей металлов или аминов

посредством обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

[0085] Подходящие формы солей с основаниями включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, цезия, магния, кальция и т. п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатин, N-метил-D-глюкамин, соли гидрабамина и соли аминокислот, таких как, например, аргинин, лизин и т. п. И наоборот, солевые формы посредством обработки кислотой можно превратить в форму свободной кислоты.

[0086] Термин «пролекарство» включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения, в частности перорального введения, метаболизируется *in vivo* до (более) активной формы в экспериментально обнаруживаемом количестве и в течение предварительно заданного времени (например, в пределах интервала дозирования от 0,5 до 24 часов или, например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (т. е. от одного до четырех раз в сутки)). Во избежание сомнений, термин «парентеральное» введение включает все формы введения, отличные от перорального введения, в частности внутривенную (в/в), внутримышечную (в/м) и подкожную (п/к) инъекцию.

[0087] Пролекарства могут быть получены посредством изменения функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно достигаются путем синтеза исходного соединения с помощью заместителя пролекарства. В общем, пролекарства включают в себя соединения, в которых гидроксильная, амино, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, амино, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

[0088] Примеры пролекарств включают, без ограничений, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую

информацию о пролекарствах можно найти, например, в публикации Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

5 **[0089]** Термин сольват включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые способны образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и тому подобное.

10 **[0090]** Соединения по настоящему изобретению, полученные посредством описанных ниже процессов, могут быть синтезированы в виде смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга с использованием известных в данной области процедур разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Упомянутые чистые стереохимически изомерные формы также
15 соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Предпочтительно, если необходим конкретный стереоизомер, упомянутое соединение следует синтезировать посредством стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно используются энантиомерно чистые исходные вещества.

20 **[0091]** В контексте данного документа термин «энантиомерно чистый» означает, что продукт содержит по меньшей мере 80% по массе одного энантиомера и 20% по массе или менее другого энантиомера. Предпочтительно продукт содержит по меньшей мере 90% по массе одного энантиомера и 10% по массе или меньше другого энантиомера. В наиболее предпочтительном варианте осуществления термин «энантиомерно чистый»
25 означает, что композиция содержит по меньшей мере 99% по массе одного энантиомера и 1% или менее другого энантиомера.

[0092] Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим
30 атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных в природе).

[0093] В рамках настоящего изобретения рассматриваются все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, указанные в данном документе, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, как в естественной

распространенности, так и в обогащенной изотопами форме. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотоп предпочтительно выбран из группы, включающей ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и ^{18}F . Изотоп предпочтительно выбран из группы, включающей ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H , ^3H или ^{13}C . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H или ^{13}C . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H . В частности, предполагается, что дейтерированные соединения и соединения, обогащенные ^{13}C , включены в объем настоящего изобретения. В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

[0094] Некоторые изотопно-меченые соединения (например, соединения, меченные ^3H и ^{14}C) можно использовать, например, при анализе распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (^3H) и углерода-14 (^{14}C) полезны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F используют для исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ-визуализация при раке находит применение, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, определить стадию заболевания и определить подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют многие рецепторы или белки, которые являются потенциальными молекулярными мишенями, специфичными для заболевания. Меченные радиоактивным изотопом трассеры, которые с высокой аффинностью и специфичностью связываются с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и таргетной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(37), 4119-4127). Кроме того, целевые радиотрассеры ПЭТ могут использоваться в качестве биомаркеров для исследования и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al. *Cancer Letters* (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

[0095] Твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, можно вводить по меньшей мере в одной лекарственной форме за один раз в зависимости от ситуации. Соединения также можно вводить в составах с замедленным высвобождением.

[0096] Дополнительные пероральные формы, в которых можно вводить соединения, описанные в данном документе, включают эликсиры, растворы, сиропы и суспензии; причем каждое из них необязательно содержит ароматизаторы и красители.

[0097] Альтернативно, одно или более из соединений, описанных в данном документе, можно вводить путем ингаляции (интратрахеальной или интраназальной) или в форме суппозитория или пессария, либо их можно наносить местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Например, их можно включать в крем, содержащий водную эмульсию, полиэтиленгликоли или жидкий парафин или состоящий и/или по существу состоящий из них. При необходимости в концентрации от около 1% масс. до около 10% масс. крема их также можно включать в состав мази, содержащей, состоящей из и/или по существу состоящей из воска или полутвердого парафина в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами. Альтернативный способ введения включает трансдермальное введение с использованием накожного или трансдермального пластыря.

[0098] Фармацевтические композиции, используемые в способах настоящего изобретения (а также соединения отдельно), также можно вводить парентерально, например интракавернозно, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или интратекально. В этом случае композиции будут также включать по меньшей мере один приемлемый носитель, приемлемый эксципиент и приемлемый разбавитель.

[0099] Для парентерального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли и моносахариды, в достаточном количестве для получения раствора, изотоничного крови.

[0100] Для трансбуккального или сублингвального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые можно получать традиционным способом.

[0101] В качестве дополнительного примера, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент в качестве активного

ингредиента можно получать путем смешивания соединения (-ий) с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии со стандартными методами фармацевтического составления рецептур. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального и т. п.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п. Твердые пероральные препараты могут также быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основной участок всасывания и распадаемости. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают стерильную воду, а также для улучшения растворимости и консервирования композиции можно добавлять другие ингредиенты. Инъекционные суспензии или растворы также могут быть получены с помощью водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

[0102] Согласно конкретным вариантам осуществления способы, в которых используется терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере одного терапевтического агента, могут включать диапазон доз активного ингредиента от около 0,1 мг до около 3000 мг или любое конкретное количество или диапазон в указанном диапазоне, в частности от около 1 мг до около 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в указанном диапазоне, при схеме приема от около 1 до около 4 раз в день для человека среднего (70 кг) веса; хотя специалисту в данной области очевидно, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере одного другого терапевтического агента будет варьироваться в зависимости от заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, подлежащих лечению.

[0103] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способам применения фармацевтических композиций для перорального введения, содержащих

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве от около 1 мг до около 500 мг. Преимуществом является то, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват можно вводить в разовой суточной дозе, либо общая суточная доза может быть разделена на две, три и 4
5 суточные дозы.

[0104] Оптимальные дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для введения могут быть легко определены и будут изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, концентрации препарата и прогрессирования гематопозитического расстройства. Кроме
10 того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания пациента и время введения. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая.
15 Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется применение большего или меньшего диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

[0105] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с
20 любой из описанных выше схем дозирования или с помощью принятых в данной области техники композиций и схем дозирования в любых случаях, когда нуждающемуся в этом субъекту вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0106] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способам
25 применения фармацевтических композиций для внутривенного или подкожного введения, содержащих терапевтический агент в количестве от около 1 мг до около 500 мг. Преимуществом является то, что терапевтический агент можно вводить в разовой суточной дозе, либо общая суточная доза может быть разделена на две, три и 4 суточные дозы.

[0107] Оптимальные дозы терапевтического агента для введения могут быть легко
30 определены и будут зависеть от конкретного применяемого соединения, способа введения, концентрации препарата и прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или расстройства. Кроме того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического

эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания пациента и время введения. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется
5 применение большего или меньшего диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

[0108] Терапевтический агент можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с любой из описанных выше схем дозирования или с помощью принятых в данной области техники композиций и схем дозирования в
10 любых случаях, когда нуждающемуся в этом субъекту вводят терапевтический агент.

[0109] В контексте данного документа термин «ингибитор менина-MLL» относится к ингибитору белок-белкового взаимодействия между менином и белком лейкоза смешанного происхождения 1 (MLL1) (в науке также известным как гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2A (KMT2A) (код доступа UniProt № Q03164)), который ингибирует
15 или снижает активность менина-MLL1. Ингибиторы менина-MLL, описанные в данном документе, представлены в патентной публикации PCT/CN2020/137266 (опубликована как WO 2021/121327 24 июня 2021 г.), которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме, и в которой также раскрыты соответствующие схемы синтеза и аналитические характеристики.

[0110] В контексте данного документа термин «терапевтический агент» относится к любому агенту, который лечит рак. В контексте настоящей заявки в некоторых вариантах осуществления терапевтические агенты ограничены терапевтическими агентами, перечисленными в данном документе.

[0111] В контексте данного документа термин «гипометилирующий агент» относится к агенту, ингибирующему или снижающему метилирование ДНК.

[0112] В контексте данного документа термин «ингибитор цитидиндезаминазы» относится к агенту, ингибирующему или снижающему активность цитидиндезаминазы.

[0113] В контексте данного документа термин «ингибитор киназы» относится к агенту, который ингибирует или снижает активность по меньшей мере одной киназы
30 (например, тирозин- и/или серинкиназ, таких как fms-подобная тирозинкиназа-3 (FLT3), тирозинкиназа Брутона (BTK), тирозинкиназа Абельсона 1 (ABL), серин/тирозин-киназа Аврора).

[0114] В контексте данного документа термин «ингибитор FLT-3» относится к ингибиторам тирозинкиназы (TKI), которые подразделяются на ингибиторы первого и

следующего поколения в зависимости от их эффективности и специфичности в отношении fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3) и связанных с ней нисходящих мишеней.

5 [0115] В контексте данного документа термин «ингибитор CD20» относится к любому агенту, снижающему активность CD20.

[0116] В контексте данного документа термин «ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH)» относится к любому агенту, который препятствует конверсии изоцитрата в α -кетоглутарат (α -KG) в цикле трикарбоновой кислоты (TCA).

10 [0117] В контексте данного документа термин «иммуномодулирующий агент» относится к любому агенту, стимулирующему или подавляющему иммунную систему (например, посредством модуляции цитокинов, ко-стимуляции Т-клеток, снижения регуляции ко-ингибиторных молекул, усиления активности естественных клеток-киллеров, ингибирования регуляторных Т-клеток и восстановления нарушенного образования синапсов на Т-клетках). В конкретных вариантах осуществления

15 иммуномодулирующие агенты, такие как моноклональные антитела, цитокины и вакцины, воздействуют на определенные участки иммунной системы. В других вариантах осуществления иммуномодулирующие агенты, такие как бацилла Кальмета — Герена (БЦЖ) и левамиол, воздействуют на иммунную систему общим образом.

20 [0118] В контексте данного документа термин «ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1)» относится к любому агенту, ингибирующему или снижающему активность PD-1.

[0119] В контексте данного документа термин «ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы (DHODH)» относится к агенту, ингибирующему или снижающему

25 активность дигидрооротат дегидрогеназы.

[0120] Если не указано иное, в контексте данного документа термин «влияет» или «подверженный влиянию» (когда речь идет о заболевании, расстройстве или медицинском состоянии, подверженном влиянию ингибирования или изменения активности менина-MLL) включает снижение частоты и/или тяжести одного или более

30 симптомов или проявлений указанного гематопозитического расстройства; и/или включает в себя предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений указанного гематопозитического расстройства или развития гематопозитического расстройства.

[0121] В контексте данного документа термин «гематопоэтическое расстройство» относится к любому расстройству, связанному с выработкой клеточных компонентов крови и плазмы крови, включая, без ограничений, рак крови.

5 **[0122]** Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе.

[0123] Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

10 **[0124]** Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для производства лекарственного средства.

15 **[0125]** Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики любого из патологических состояний, упомянутых в данном документе.

[0126] Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в профилактике или лечении, в частности лечении заболеваний, описанных в данном документе.

20 **[0127]** Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в профилактике или лечении, в частности лечении рака.

25 **[0128]** Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в профилактике или лечении, в частности лечении рака, включая, но не ограничиваясь ими, солидные опухоли, саркомы и гемопоэтические расстройства.

30 **[0129]** Согласно одному варианту осуществления рак выбирают, но не ограничиваясь ими, из рака молочной железы, колоректальной карциномы, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака легкого, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы и саркомы.

[0130] Согласно одному варианту осуществления саркому выбирают, но не ограничиваясь этим, из саркомы мягких тканей, глиомы, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, лимфосаркомы и рабдомиосаркомы.

[0131] Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в профилактике или лечении, в частности лечении гематопоэтического расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, виды рака крови, включая, без ограничений, лимфомы, миеломы и лейкозы.

[0132] Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены комбинации, описанные в данном документе, для применения в профилактике или лечении, в частности лечении гематопоэтического расстройства.

[0133] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство выбирают, без ограничений, из лимфом, миелом, миелодисплазий и лейкозов.

[0134] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой лимфому, выбранную из лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

[0135] Согласно одному варианту осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, которая представляет собой лимфому Беркитта, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, Т-клеточную лимфому печени и селезенки или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL).

[0136] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелому. Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема или плазмацитому.

[0137] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелодисплазию, включая, без ограничений, миелодиспластический синдром (МДС).

[0138] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой лейкоз.

[0139] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой лейкоз, выбранный из острых лейкозов и хронических лейкозов.

Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой острый лейкоз. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой хронический лейкоз.

[0140] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелоидный лейкоз, миелогенный лейкоз, лимфобластный лейкоз

или лимфоцитарный лейкоз. Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой лейкоз, выбранный из, но не ограничивающийся ими, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), лейкоза из малых лимфоцитов (ЛМЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического идиопатического миелофиброза (МФ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-ПЛЛ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (В-ПЛЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (ХНЛ), волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ), Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лейкоцитов (Т-БГЛ) и агрессивного НК-клеточного лейкоза. Согласно одному варианту осуществления ОМЛ представляет собой острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ).

[0141] Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой МДС, ХЛЛ, ЛМЛ, ОЛЛ или ОМЛ. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой ХЛЛ, ЛМЛ или ОМЛ. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой ХЛЛ или ЛМЛ. В некоторых вариантах осуществления ХЛЛ или ЛМЛ представляет собой рак с экспрессией CD20. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой ОЛЛ или ОМЛ. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой ОЛЛ. Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой ОМЛ. Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

[0142] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой MLL-перегруппированный лейкоз, MLL-частичный лейкоз с тандемными дупликациями (PTD), MLL-амплифицированный лейкоз, MLL-положительный лейкоз или лейкоз, проявляющий повышенные сигнатуры экспрессии гена HOX/MEIS1.

[0143] Согласно одному варианту осуществления лейкоз представляет собой MLL-перегруппированный лейкоз и/или нуклеофосмин 1 (NPM1)-мутированный лейкоз.

[0144] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет MLL-перегруппированный лейкоз.

[0145] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой нуклеофосмин 1 (NPM1)-мутированный лейкоз (например, NPM1c).

[0146] Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения гематопоэтического расстройства, которое представляет собой миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное новообразование (МПН), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DNODH.

[0147] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) или миелопролиферативное новообразование (МПН).

[0148] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ).

[0149] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

[0150] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

[0151] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой ЛМЛ или ХЛЛ, где ЛМЛ или ХЛЛ представляет собой рак с экспрессией CD20.

[0152] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (МДС).

[0153] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой миелопролиферативное новообразование (МПН).

[0154] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой NPM1-мутированный лейкоз с мутацией FLT3.

[0155] Согласно одному варианту осуществления гематопоэтическое расстройство представляет собой FLT3-зависимый лейкоз.

[0156] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой MEF2G-зависимый лейкоз.

5 [0157] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство содержит одну или более перегруппировок гена MLL1 (KMT2A) или изменения (например, дупликации или амплификацию) и/или мутации NPM1.

[0158] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство содержит (i) одну или более перегруппировок гена MLL1 (KMT2A) или изменения (например, дупликации или амплификацию) и/или мутации NPM1, а также (ii) мутацию FLT3.

10 [0159] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет MLL-перегруппированный лейкоз.

[0160] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

15 [0161] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой лимфому из малых лейкоцитов (ЛМЛ).

[0162] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

20 [0163] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой острый лейкоз, хронический лейкоз, миелоидный лейкоз, миелогенный лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов, волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), ЛСП-перегруппированный лейкоз, MLL-PTD лейкоз, MLL-амплифицированный лейкоз, MLL-позитивный лейкоз или лейкоз проявляющий повышенные сигнатуры экспрессии гена HOX/MEIS1.

[0164] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой ОМЛ, в частности нуклеофосмин (NPM1)-мутированный ОМЛ (т. е. NPM1^{МТ}ОМЛ), более конкретно — абстрактный NPM1-мутированный ОМЛ.

30 [0165] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет MLL-перегруппированный лейкоз, в частности MLL-перегруппированный ОМЛ или ОЛЛ.

[0166] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство включает в себя альтерацию гена *MLL*, в частности гематопэтическое расстройство

представляет собой ОМЛ или ОЛЛ с альтерацией (-ями) гена *MLL*. В определенных вариантах осуществления альтерация гена *MLL* представляет собой дупликацию. В определенных вариантах осуществления альтерация гена *MLL* представляет собой амплификацию.

5 [0167] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство включает в себя мутацию гена *NPM1* и/или мутацию гена *MLL1* (также известного как *KMT2A*).

[0168] Согласно одному варианту осуществления мутации гена *MLL1* включают, но не ограничиваются ими, перегруппировки гена *MLL1*, дупликации или амплификацию.

10 [0169] Согласно одному варианту осуществления гематопэтическое расстройство представляет собой лейкоз смешанного происхождения (ЛСП), связанный с ЛСП лейкоз, *MLL*-ассоциированный лейкоз, *MLL*-положительный лейкоз, *MLL*-индуцированный лейкоз, лейкоз, ассоциированный с *MLL*, острый лейкоз, хронический лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС) или миелопролиферативные новообразования (МПН).

[0170] Все варианты осуществления, описанные в данном документе для способов лечения расстройства, также могут быть использованы для применения при лечении упомянутого расстройства.

20 [0171] Все варианты осуществления, описанные в данном документе для применения при лечении расстройства, также могут быть использованы для способов лечения упомянутого расстройства.

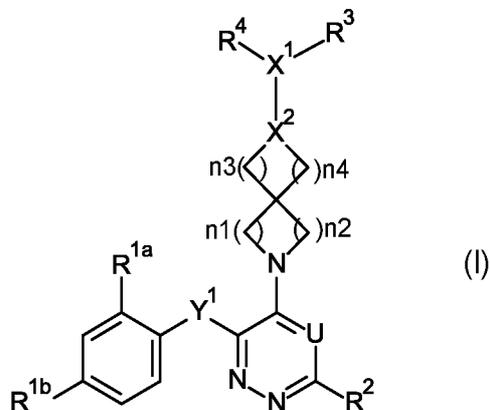
[0172] Все варианты осуществления, описанные в данном документе для лечения расстройства, также могут быть использованы для применения в способе лечения упомянутого расстройства.

25 [0173] Все варианты осуществления, описанные в данном документе для применения в способе лечения расстройства, также могут быть использованы для способов лечения упомянутого расстройства.

30 [0174] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к терапевтически эффективному количеству ингибитора менина-*MLL* формулы (I) или его таутомеру или стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату; и терапевтически эффективному количеству по меньшей мере одного другого терапевтического агента, представляющего собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина,

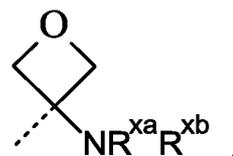
аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH.

[0175] В соответствии с вариантом осуществления соединения формулы (I) представляют собой ингибиторы менина-MLL, имеющие структуру:



5

и их таутомерам и стереоизомерным формам, где



R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$; Het; или

Het представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

10

причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

15

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

20

U представляет собой N или CH;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила;

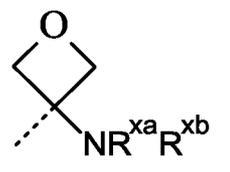
каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

каждый R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0176] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$, Нет; или



Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}$ -, -O- или $-NR^{5c}$ -;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X¹ представляет собой CH, и X² представляет собой N;

R⁴ представляет собой изопропил;

5 каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C₁₋₆алкил-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}, -C₁₋₆алкил-OH или -C₁₋₆алкил-NR¹¹-C(=O)-O-C₁₋₄алкил-O-C(=O)-C₁₋₄алкил;

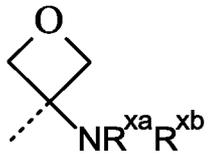
10 где каждый из C₁₋₄алкильных или C₁₋₆алкильных фрагментов в определениях R³ независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена или и -O-C₁₋₄алкила;

15 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила; -C(=O)-O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-NR^{12a}R^{12b}; и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}; и

каждый R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R¹¹, R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

20 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0177] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb}; Нет; или  ;

25 Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

30 причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

5 R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

10 R^4 представляет собой изопропил;

каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

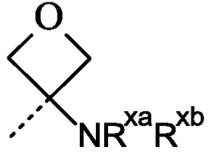
каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо

20 выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

каждый из R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

25 **[0178]** В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$; Нет; или  ;

30 Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y¹ представляет собой -CR^{5a}R^{5b}-, -O- или -NR^{5c}-;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -NR^{7a}R^{7b};

U представляет собой N или CH;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X¹ представляет собой CH, и X² представляет собой N;

R⁴ представляет собой изопропил;

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}; где C₁₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -O-C₁₋₄алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}; и

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0179] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb} или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота; где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C₃₋₆циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C₁₋₄алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

5 каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

10 где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила,

15 замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

каждый R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

20 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0180] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

25 Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота; где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

30 Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила;

5 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, - $O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

10 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0181] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

15 R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

20 U представляет собой N или CH;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

25 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, - $O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

30 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0182] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

5 Нет представляет собой пиримидинил, замещенный одним C_{3-6} -циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} -алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

10 U представляет собой N;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

15 R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} -алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним -OH;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} -алкила; и C_{1-6} -алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -O- C_{1-4} -алкила и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ -алкила; и

20 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0183] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

Нет представляет собой пиримидинил, замещенный одним C_{3-6} -циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} -алкил;

R^{1b} представляет собой F;

30 Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

n_2 представляет собой 2;

n_1 , n_3 и n_4 представляют собой 1;

X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним -ОН;

5 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, - $O-C_{1-4}$ алкила и - $NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

10 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0184] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

15 R^{1a} представляет собой - $C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

20 U представляет собой N;

n2 представляет собой 2;

n1, n3 и n4 представляют собой 1;

X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

25 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, - $O-C_{1-4}$ алкила и - $NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

30 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0185] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

5 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

10 n2 представляет собой 2;

n1, n3 и n4 представляют собой 1;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;

15 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -O- C_{1-4} алкила и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

20 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0186] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

25 R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

30 U представляет собой N;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$; и

5 каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0187] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

15 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

20 R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$; и

25 каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0188] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый n_1, n_2, n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

5 R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$; и

10 каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0189] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

20 Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый n_1, n_2, n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

25 R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$; и

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила;

30 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0190] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

5 U представляет собой N;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; и

10 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним -O- C_{1-4} алкилом;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0191] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и
15 стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)- $NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

20 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

25 R^3 представляет собой -CH₂-CH₂-CH₂- $NR^{8a}R^{8b}$; и

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним -O- C_{1-4} алкилом;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0192] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и
30 стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)- $NR^{xa}R^{xb}$; или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота; где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним C₃₋₆циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C₁₋₄алкил;

5 R^{1b} представляет собой F;

Y¹ представляет собой -O-;

R² представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

10 X¹ представляет собой СН, и X² представляет собой N;

R⁴ представляет собой изопропил;

R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C₁₋₆алкил-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}, -C₁₋₆алкил-OH или -C₁₋₆алкил-NR¹¹-C(=O)-O-C₁₋₄алкил-O-C(=O)-C₁₋₄алкил;

15 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила; -C(=O)-O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-NR^{12a}R^{12b}; и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила и -O-C₁₋₄алкила; и

каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

20 и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[0193] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) являются такими, как определено в данном документе, и их таутомерами и стереоизомерными формами, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb};

25 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C₁₋₄алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y¹ представляет собой -O-;

R² представляет собой водород;

U представляет собой N;

30 каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X¹ представляет собой СН, и X² представляет собой N;

R⁴ представляет собой изопропил;

R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C₁₋₆алкил-C(=O)-NR^{9a}R^{9b} или -C₁₋₆алкил-OH;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо

5 каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

10 **[0194]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^{1b} представляет собой F.

15 **[0195]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^2 представляет собой водород.

[0196] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где n_1 равно 1, n_2 равно 2, n_3 равно 1 и n_4 равно 1.

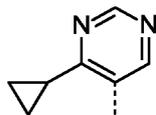
20 **[0197]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Y^1 представляет собой -O-.

25 **[0198]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Y^1 представляет собой -O-; а U представляет собой N.

30 **[0199]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Y^1 представляет собой -O-; U представляет собой N; R^{1b} представляет собой F; и R^2 представляет собой водород.

[0200] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их

подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой



5 [0201] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота;

10 где указанное моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃₋₆циклоалкилом.

[0202] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃₋₆циклоалкилом; а R^{1b} представляет собой F.

15

[0203] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃₋₆циклоалкилом.

20

[0204] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; и где указанное моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃₋₆циклоалкилом; а R^{1b} представляет собой F.

25

30 [0205] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R³

представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила.

5 **[0206]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила.

10 **[0207]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$.

15 **[0208]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

20

25 **[0209]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

30

[0210] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

[0211] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

[0212] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

[0213] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3

может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О-С₁₋₄алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; С₁₋₆алкила; и С₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых
 5 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-С₁₋₄алкила, -О-С₁₋₄алкила, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b} и -NR^{10c}-C(=O)-С₁₋₄алкила.

[0214] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R³
 10 представляет собой -С₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}; где С₂₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -О-С₁₋₄алкила.

[0215] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R³
 15 представляет собой -С₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}; где С₂₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О-С₁₋₄алкила.

[0216] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R³
 20 представляет собой -С₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}; где С₂₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -О-С₁₋₄алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; С₁₋₆алкила; и С₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых
 25 независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, -S(=O)₂-С₁₋₄алкила, -О-С₁₋₄алкила, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b} и -NR^{10c}-C(=O)-С₁₋₄алкила.

[0217] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R³
 30 представляет собой -С₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}; где С₂₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О-С₁₋₄алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

5 **[0218]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых
10 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

15 **[0219]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых
20 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

25 **[0220]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых
30 независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

[0221] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их

подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

[0222] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила; каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

[0223] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

[0224] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$; R^{8a} представляет собой C_{1-6} алкил; и R^{8b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним $-O-C_{1-4}$ алкилом.

[0225] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов или любой их подгруппы, как указано в любом из других вариантов

осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена или и $-O-C_{1-4}$ алкила.

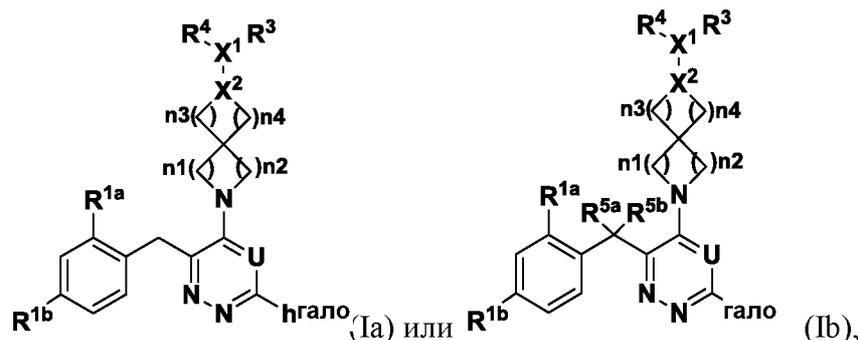
[0226] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и $-O-C_{1-4}$ алкила.

[0227] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$.

[0228] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$; R^{8a} представляет собой метил; и R^{8b} представляет собой $-CH_2-CH_2-OCH_3$.

[0229] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, где C_{1-6} алкил в определении R^3 $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$ ограничен $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

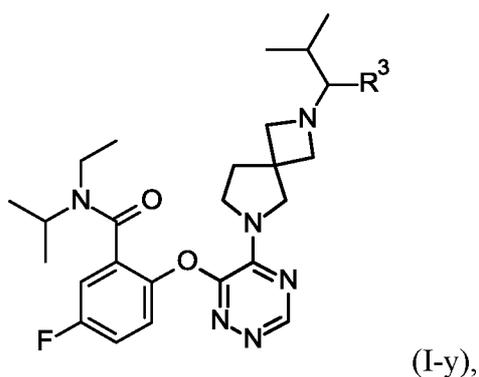
[0230] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib):



где R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , X^1 , X^2 , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 и галоген являются такими, как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как указано в любом из других вариантов осуществления.

- 5 [0231] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любая их подгруппа, как указано в любом из других вариантов осуществления, ограничены соединениями формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любая их подгруппа, как указано в любом из других вариантов осуществления, ограничены соединениями формулы (Ib) или их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами.
- 10

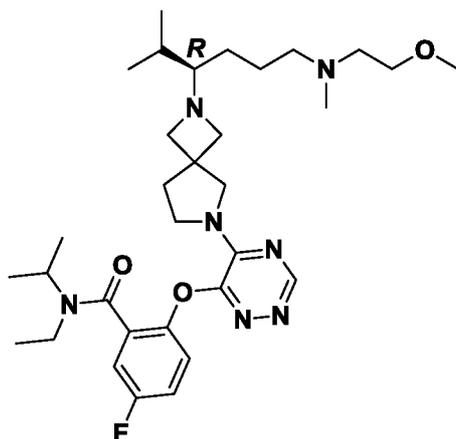
- [0232] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из других вариантов осуществления, в которых соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-y):
- 15



где R^3 является таким. Как определено для соединений формулы (I) или любой их подгруппы, как указано в любом из других вариантов осуществления.

- 20 [0233] В формуле (I-y) n_1 равно 1, n_2 равно 2, n_3 равно 1 и n_4 равно 1.

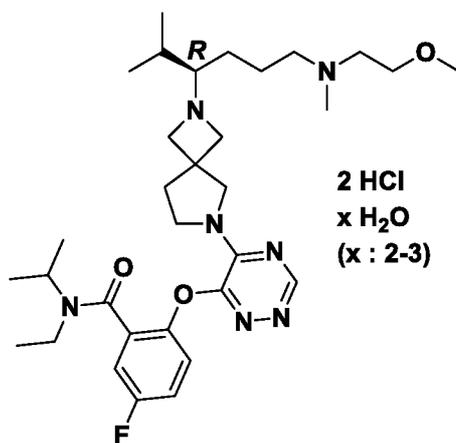
[0234] В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A:



Соединение А

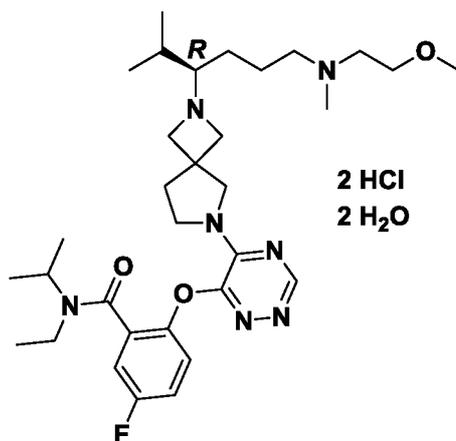
или ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

[0235] В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение **A1**:

Соединение **A1**.

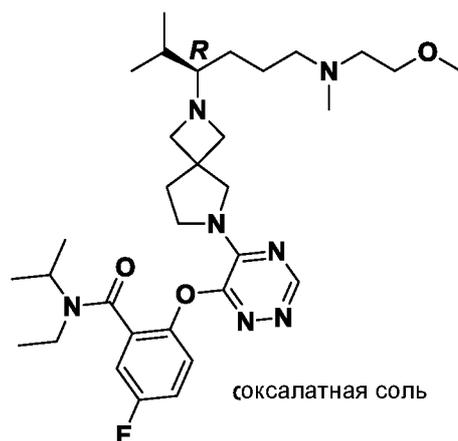
5

[0236] В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение **A2**:

Соединение **A2**.

[0237] В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение **A3**:

10

Соединение **A3**.

[0238] В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение **A4-a**:

Соединение **A4-a**

5 или его сольват.

[0239] В конкретном варианте осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид безилатную соль или ее гидрат.

10 [0240] В конкретном варианте осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатную соль или ее сольват.

15 [0241] В конкретном варианте осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатную соль (соединение **A4-b**) или ее гидрат.

20 [0242] В конкретном варианте осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой соединение **A4**: кристаллическую форму А гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

[0243] В конкретном варианте осуществления ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой кристаллическую форму А 0,5–2,0 эквивалентов гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли.

[0244] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к подгруппе формулы (I), как определено в общих схемах реакций.

[0245] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбирают из группы, состоящей из любого из примеров соединений, их таутомеров и стереоизомерных форм, а также свободных оснований, любых их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

[0246] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество комбинации, как описано в любом из других вариантов осуществления.

[0247] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DNODH.

[0248] Согласно вариантам осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0249] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0250] Согласно конкретными вариантами осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A1**.

[0251] Согласно конкретными вариантами осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A2**.

[0252] Согласно конкретными вариантами осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A3**.

[0253] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A4-a** или его сольват.

[0254] Согласно конкретным вариантами осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A4-b** или его гидрат.

5 [0255] Согласно конкретным вариантами осуществления ингибитор менина-MLL представляет собой соединение **A4**.

[0256] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может обладать улучшенными свойствами метаболической стабильности.

10 [0257] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может обладать удлиненным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) *in vivo*.

[0258] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может обладать улучшенной пероральной биодоступностью.

15 [0259] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может уменьшать рост опухоли, например, опухолей, в которых происходит перегруппировка/альтерации гена MLL (KMT2A) и/или мутации NPM1.

20 [0260] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может обладать улучшенными свойствами ФД *in vivo* в течение пролонгированного периода времени, например свойствами ингибирования экспрессии гена-мишени, такого как MEIS1, и повышения регуляции маркера дифференцировки в течение по меньшей мере 16 часов.

[0261] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может обладать улучшенным профилем безопасности (например, сниженное ингибирование hERG; улучшенная кардиоваскулярная безопасность).

25 [0262] В конкретных вариантах осуществления ингибитор менина-MLL может быть подходящим для введения в режиме дозирования один раз в день (1 р./д.)

30 [0263] Согласно вариантам осуществления по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH.

[0264] Согласно вариантам осуществления гипометилирующий агент включает, но не ограничивается ими, азациитидин, децитабин или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[0265] Согласно вариантам осуществления ингибитор цитидиндезаминазы включает, но не ограничивается ими, цедазуридин или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

5 [0266] Согласно вариантам осуществления интеркалирующий ДНК агент включает, но не ограничивается ими, антрациклилин (например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин).

[0267] Согласно вариантам осуществления интеркалирующий ДНК агент представляет собой даунорубицин.

10 [0268] Согласно вариантам осуществления интеркалирующий ДНК агент представляет собой доксорубицин.

[0269] Согласно вариантам осуществления интеркалирующий ДНК агент представляет собой идарубицин.

[0270] Согласно вариантам осуществления аналог приримидина включает, но не ограничивается им, цитарабин (ARA-C).

15 [0271] Согласно вариантам осуществления аналог пурина представляет собой флударабин.

[0272] Согласно вариантам осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор ВТК, ингибитор ABL, ингибитор аврора-киназы или мультикиназный ингибитор этих двух или более ингибиторов киназы.

20 [0273] Согласно вариантам осуществления ингибитор киназы представляет собой мультикиназный ингибитор ингибитора FLT-3, ингибитора ABL и ингибитора аврора-киназы. Согласно вариантам осуществления такой мультикиназный ингибитор включает, но не ограничивается им, KW-2449.

25 [0274] Согласно вариантам осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

[0275] Согласно вариантам осуществления ингибитор тирозинкиназы представляет собой ингибитор FLT-3 или ингибитор ВТК.

30 [0276] Согласно вариантам осуществления ингибитор FLT3 включает, но не ограничивается ими, сорафениб, сунитиниб, мидостатурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), тандутиниб (MLN518), квизартиниб (AC220), гилтеритиниб (ASP2215) и KW-2449.

[0277] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT3 представляет собой гилтеритиниб (ASP2215).

[0278] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT3 представляет собой мидостаурин (PKC412).

[0279] Согласно вариантам осуществления ингибитор ВТК включает, но не ограничивается им, ибрутиниб.

5 [0280] Согласно вариантам осуществления ингибитор CD20 включает, но не ограничивается им, антитело к CD20 (например, обинутуумаб (GA101)).

[0281] Согласно вариантам осуществления ингибитор IDH включает, но не ограничивается ими, ивосидениб и энаседениб.

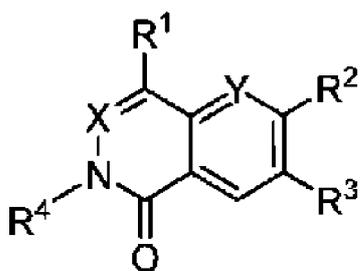
10 [0282] Согласно вариантам осуществления ингибитор изоцитратдегидрогеназы-1 включает, но не ограничивается им, ивосидениб.

[0283] Согласно вариантам осуществления ингибитор изоцитратдегидрогеназы-2 включает, но не ограничивается им, энаседениб.

15 [0284] Согласно вариантам осуществления иммуномодулирующий агент включает, но не ограничивается ими, ингибиторы PD-1 (например, ниволумаб, атезолизумаб и пембролизумаб), талидомид, леналидомид, помалидомид, бациллу Кальмета —Герена (БЦЖ) и левамизол.

[0285] Согласно вариантам осуществления ингибитор PD-1 включает, но не ограничивается ими, ниволумаб, атезолизумаб и пембролизумаб.

20 [0286] Согласно вариантам осуществления ингибитор DHODH включает, но не ограничивается им, соединение, имеющее структуру формулы (Z):

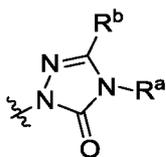


(Z), где

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

25 R¹ выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆алкенила; C₁₋₆галогеналкила; C₁₋₆галогеналкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆галогеналкенила; N(CH₃)₂; C₃₋₆циклоалкил; C₃₋₆циклоалкила, замещенного C₁₋₆алкилом; и фенила;



R^2 представляет собой ; где

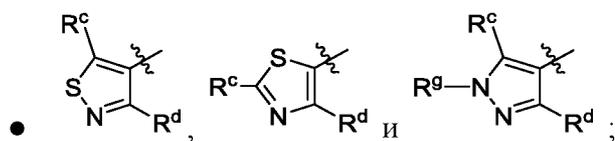
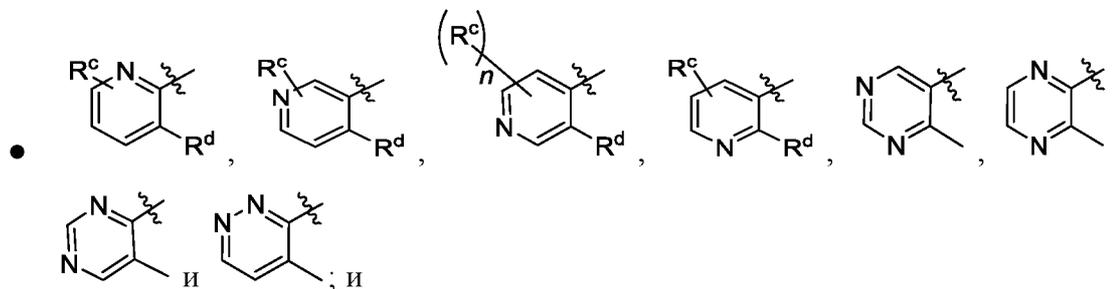
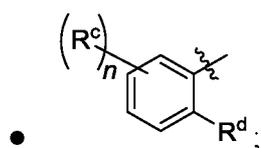
R^a выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

5 R^b представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, галогена, CN, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} галогеналкила и OC_{3-6} циклоалкила.

R^3 выбран из группы, состоящей из: H, галогена, CH_3 и OCH_3 ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

10 • C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя OCH_3 ; C_{3-6} циклоалкил; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного CH_3 или OCH_3 ;



15

где

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; и OC_{1-6} алкила;

20

R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 ,

SCH₃ и OCF₃; C₁₋₆галогеналкила; C₁₋₆галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH₃; CN; и OC₁₋₆алкила;

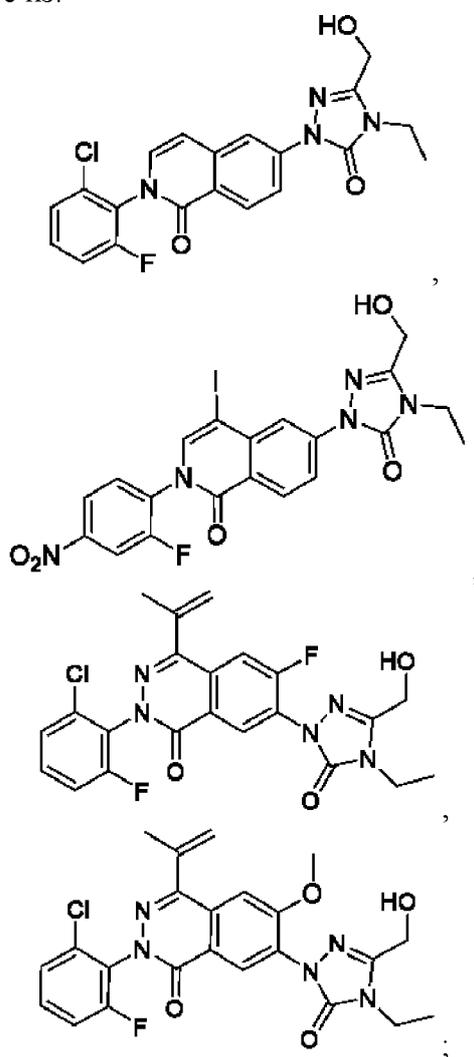
R^g выбран из группы, состоящей из: H; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH₃, SCH₃ и OCF₃; C₁₋₆галогеналкила; и C₁₋₆галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH₃; и

5

n равно 1 или 2;

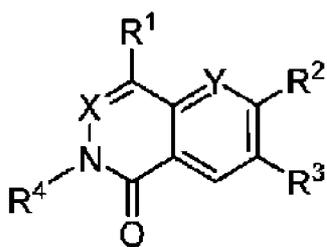
или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват и стереоизомер;

10 или соединение, выбранное из:



15 или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват или стереоизомер.

[0287] Согласно вариантам осуществления ингибитор DHODH включает, но не ограничивается им, соединение, имеющее структуру формулы (Z):

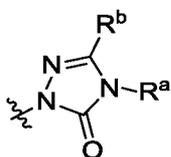


(Z), где

X представляет собой СН или N;

Y представляет собой СН или N;

5 R^1 выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного ОН или OCH_3 ; C_{2-6} алкенила; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного ОН или OCH_3 ; C_{2-6} галогеналкенила; $N(CH_3)_2$; C_{3-6} циклоалкил; C_{3-6} циклоалкила, замещенного C_{1-6} алкилом; и фенила;

 R^2 представляет собой ; где

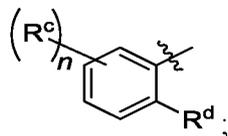
10 R^a выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^b представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним членом, выбранным из группы, состоящей из: ОН, галогена, CN, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} галогеналкила и OC_{3-6} циклоалкила.

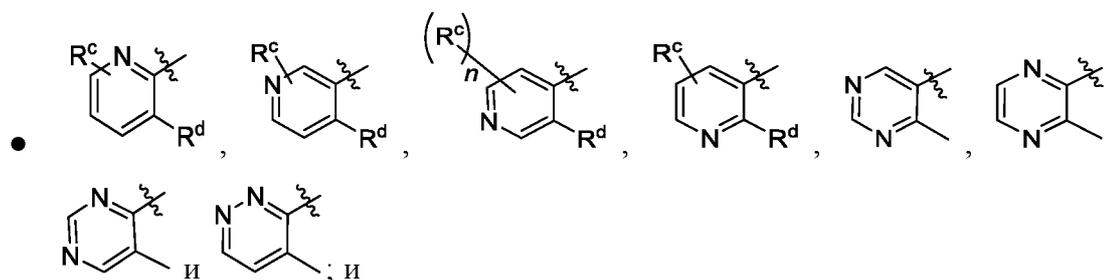
 R^3 выбран из группы, состоящей из: H, галогена, CH_3 и OCH_3 ;15 R^4 выбран из группы, состоящей из:

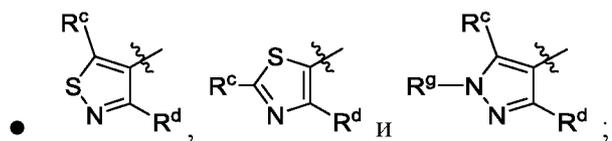
- C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя OCH_3 ; C_{3-6} циклоалкил; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного CH_3 или OCH_3 ;

CH_2 - C_{3-6} циклоалкила; и  ;



20

-  ; и



где

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; и OC_{1-6} алкила;

R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; CN; и OC_{1-6} алкила;

R^g выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; и C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и

n равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.

[0288] В контексте формулы (Z) применяются приведенные ниже определения.

[0289] Термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилами, описанными выше, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает в себя алкенильные группы с линейной цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил и т. п.). Термин «алкенил» дополнительно включает в себя алкенильные группы, которые включают атомы кислорода, азота, серы или фосфора, заменяющие один или более атомов углерода в углеводородной основной цепи. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа с линейной или разветвленной цепью имеет 6 или менее атомов углерода в основной цепи (например, C_{2-6} — в прямой цепи, C_{3-6} — в разветвленной цепи).

[0290] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи, в которой атомы

водорода необязательно замещены атомами галогенов. В настоящем документе термин «С₁₋₆галогеналкил» относится к алкильной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи, в которой атомы водорода необязательно замещены атомами галогенов. В настоящем документе термин

5 «С₁₋₄галогеналкил» относится к алкильной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи, в которой атомы водорода необязательно замещены атомами галогенов. Примеры «галогеналкильных» групп включают трифторметил (CF₃), дифторметил (CF₂H), монофторметил (CH₂F), пентафторэтил (CF₂CF₃), тетрафторэтил (CHF₂CF₃), монофторэтил (CH₂CH₂F),

10 трифторэтил (CH₂CF₃), тетрафтортрифторметилэтил (CF(CF₃)₂) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от среднего специалиста в данной области, и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров.

[0291] Термин «галогеналкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но

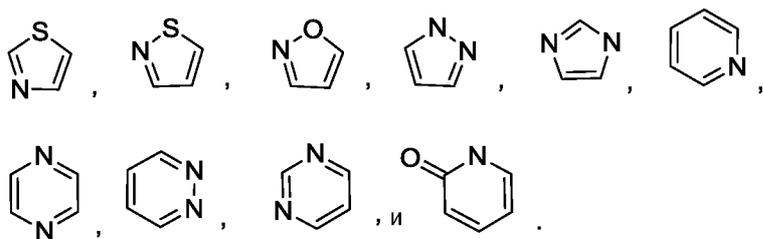
15 которые содержат по меньшей мере одну двойную связь и имеют от 1 до 6 атомов углерода в цепи, необязательно замещающей атомы водорода галогенами.

[0292] Термин «арил» относится к моноциклическому, ароматическому карбоциклу (кольцевой структуре, все атомы кольца которой являются атомами углерода), имеющему 6 атомов на кольцо. (Атомы углерода арильных групп являются sp²-гибридизованными.)

20

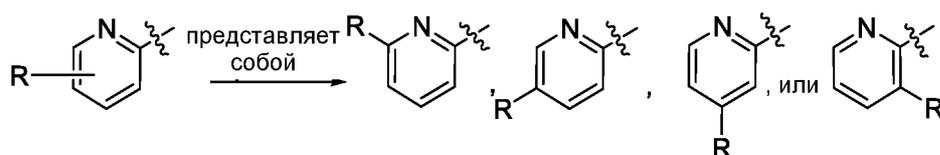
[0293] Термин «гетероарил» означает моноциклический или конденсированный бициклический гетероцикл (кольцевую структуру, в кольце которой содержатся атомы, выбранные из атомов углерода, и до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы), содержащий от 3 до 9 атомов кольца на гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:

25



[0294] Специалистам в данной области понятно, что перечисленные или проиллюстрированные выше виды не являются исчерпывающими и что могут быть выбраны и другие виды, не выходящие за рамки этих терминов.

[0295] Термин «переменная точка присоединения» означает, что группа может присоединяться в более чем одном альтернативном положении в структуре. Присоединяемое соединение или группа всегда замещает атом водорода у одного из кольцевых атомов. Иными словами, все перестановки связей представлены одной схемой, как показано на иллюстрациях ниже.



[0296] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где X представляет собой CH.

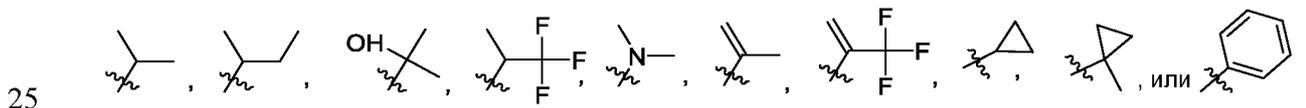
[0297] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где X представляет собой N.

[0298] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где Y представляет собой CH.

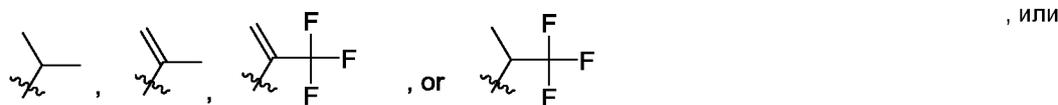
[0299] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где Y представляет собой N.

[0300] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₄алкенила; C₁₋₄галогеналкила; C₁₋₄галогеналкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₄галогеналкенила; N(CH₃)₂; циклопропила; циклопропил, замещенный C₁₋₄алкилом; или фенил.

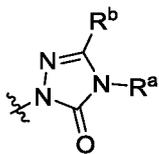
[0301] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃.



[0302] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R¹ представляет собой



[0303] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где

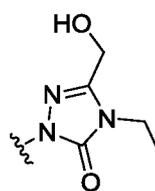


R^2 представляет собой ;

где R^b представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный OH, галогеном, CN, OC_{1-4} алкилом, OC_{1-4} галогеналкилом или OC_{3-6} циклоалкилом; и

R^a представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил.

[0304] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет



собой соединение формулы (Z), где R^2 представляет собой

[0305] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет

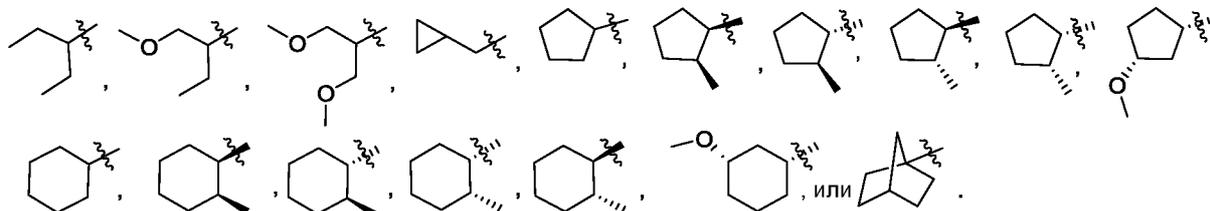
10 собой соединение формулы (Z), где R^3 представляет собой H.

[0306] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^3 представляет собой F.

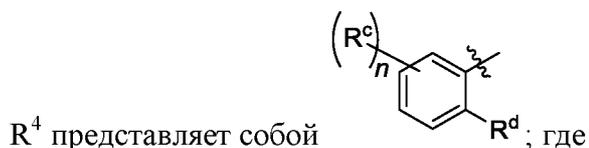
[0307] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^3 представляет собой CH_3 .

15 [0308] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^3 представляет собой OCH_3 .

[0309] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой



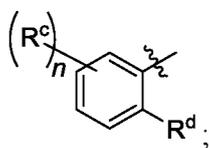
20 [0310] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где



каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; C_{1-4} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и NO_2 ;

5 R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 , SCH_3 или OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; C_{1-4} галогеналкила, замещенного OH или OCH_3 ; или OC_{1-4} алкил; CN; и OC_{1-6} алкила; и n равно 1 или 2.

10 [0311] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где



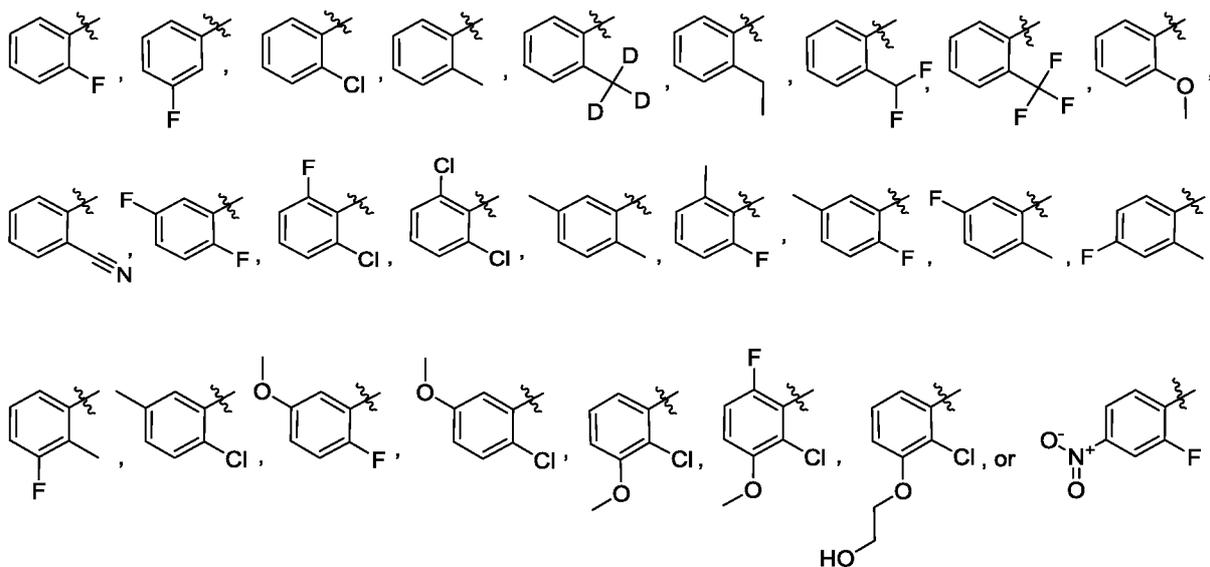
R^4 представляет собой

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, NO_2 , $O-CH_2CH_2OH$ и OC_{1-4} алкила;

15 R^d выбирают из группы, состоящей из: H, галогена, C_{1-4} алкила, CN и OC_{1-6} алкила; и

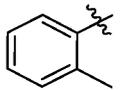
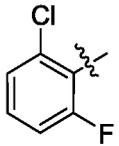
n равно 1 или 2.

[0312] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой

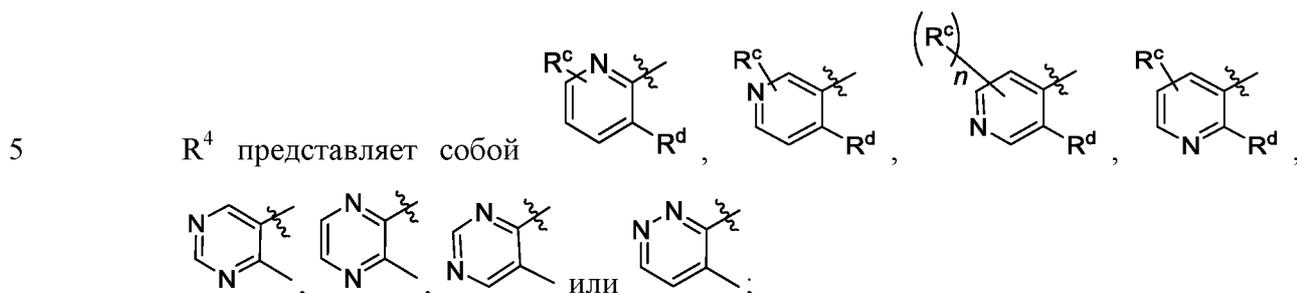


20

[0313] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет

с собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой  или .

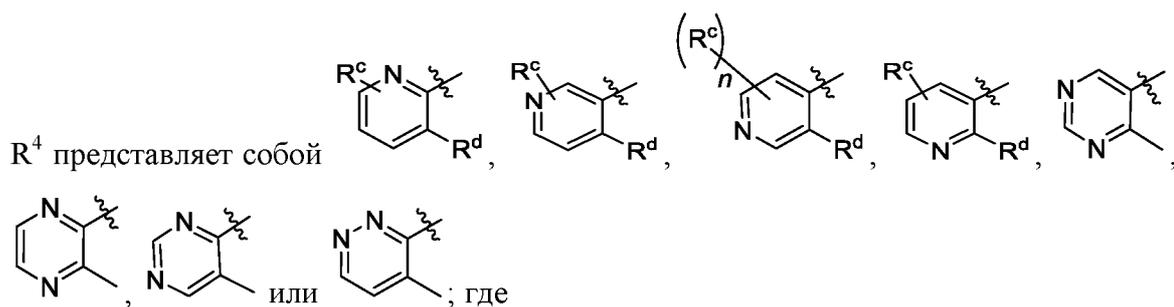
[0314] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где



где

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из:
 10 OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; C_{1-4} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и R^c выбран из группы, состоящей из: галогена; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 , SCH_3 или OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; C_{1-4} галогеналкила, замещенного OH или OCH_3 ; или OC_{1-4} алкил; CN; и OC_{1-6} алкила.

15 [0315] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где

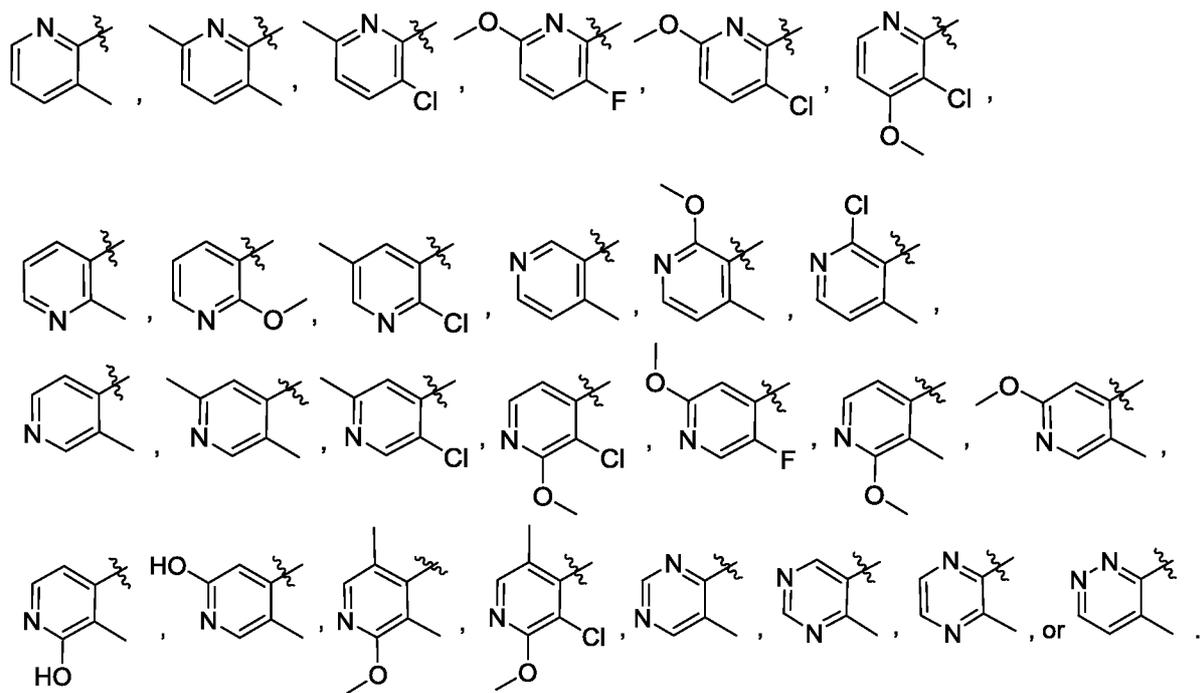


каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OC_{1-4} алкила и OH;

R^d выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкила и OC_{1-4} алкила; и

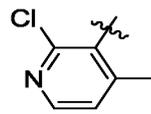
n равно 1 или 2.

20 [0316] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой

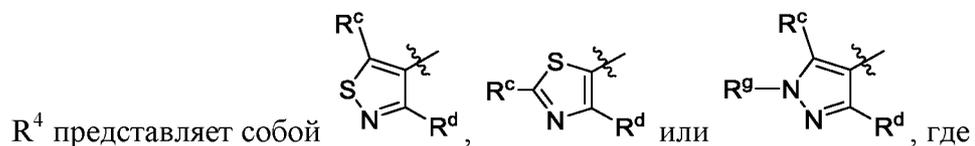


5 [0317] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет

собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой



[0318] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где



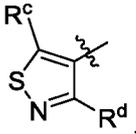
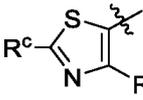
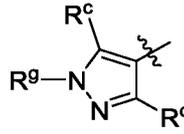
10 R^c представляет собой H; галогена; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 , SCH_3 или OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; C_{1-4} галогеналкила, замещенного OH или OCH_3 ; или OC_{1-4} алкил;

R^d представляет собой галоген; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 , SCH_3 или OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; или C_{1-4} галогеналкил, замещенный OH или

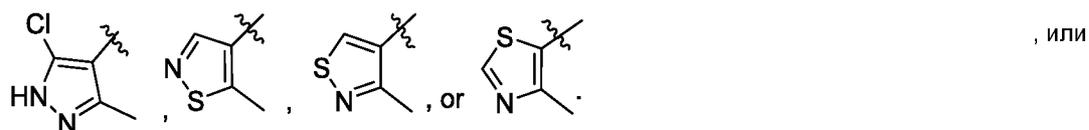
15 OCH_3 ; и

R^g представляет собой H; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 , SCH_3 или OCF_3 ; C_{1-4} галогеналкила; или C_{1-4} галогеналкил, замещенный OH или OCH_3 .

[0319] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где

R^4 представляет собой ,  или , где
 R^c представляет собой H или галоген;
 R^d представляет собой C_{1-4} алкил; и
 R^g представляет собой H.

5 **[0320]** В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), где R^4 представляет собой



[0321] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), выбранное из группы, состоящей из:

- 10 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
 15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-она;
 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
 20 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
 2-(2,6-дихлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(1-метилциклопропил)изохинолин-1(2H)-она;
 2-(2,6-дихлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
 25 2-(2-хлор-6-фторфенил)-4-циклопропил-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-1(2H)-она;
 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;

- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-2-(2-(трифторметил)фенил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-2(1H)-ил)бензонитрила;
- 5 2-(2-хлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-изопропилфалазин-1(2H)-она;
- 10 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)-4-изопропилфалазин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-изопропилфалазин-1(2H)-она;
- 15 4-этил-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)фалазин-1(2H)-она;
- 4-этил-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(о-толил)фалазин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-она;
- 20 2-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(1-метилциклопропил)изохинолин-1(2H)-она;
- 25 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(3-фторфенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 4-(диметиламино)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2H)-она;
- 30 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2H)-она;
- 2-(5-хлор-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;

- 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-(проп-1-ен-2-ил)-6-(*o*-толил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-метил-6-(*o*-толил)пиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6*H*)-она;
- 5 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(*o*-толил)пиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6*H*)-она;
- 6-(2-хлор-6-фторфенил)-2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-(проп-1-ен-2-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- 6-(2-хлор-6-фторфенил)-2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- 10 (S)-2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-6-(*o*-толил)-8-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- (R)-2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-6-(*o*-толил)-8-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- 15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(4-метилтиазол-5-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(*o*-толил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-20 2-(2-фтор-5-метилфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фтор-5-метилфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 2-(2-хлор-5-метилфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 25 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 2-(2-хлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-30 4-(проп-1-ен-2-ил)-2-(*o*-толил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 2-(2-хлор-5-метоксифенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

- рацемического 4-(втор-бутил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фторизохинолин-1(2Н)-она;
- 5 2-(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1(2Н)-она;
- 2-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2Н)-она;
- 10 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2Н)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)фталазин-1(2Н)-она;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилфталазин-1(2Н)-она;
- 15 рацемического 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)фталазин-1(2Н)-она;
- (S*)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)фталазин-1(2Н)-она;
- 20 (R*)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)фталазин-1(2Н)-она;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(1-метилциклопропил)изохинолин-1(2Н)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-изохинолин-1(2Н)-она;
- 25 2-(5-хлор-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)-изохинолин-1(2Н)-она;
- 2-(3-хлор-2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;
- 30 2-(3-хлор-2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2Н)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;

- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 5 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фторфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(5-фтор-2-метилфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2,5-дифторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 10 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фтор-6-метилфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-3-метоксифенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-метокси-3,5-диметилпиридин-4-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2,5-дихлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фтор-6-метилфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 20 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2,5-диметилфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 25 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-фторфенил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метокси-3,5-диметилпиридин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 30 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;

- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(5-фтор-2-метилфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 5 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-метоксифенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 10 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2,5-диметилфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 15 рацемического 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2-этилфенил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 20 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метоксипиридин-3-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 25 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-(метил-d₃)фенил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(4-метилпиримидин-5-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 30 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;

- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(3-метилпиразин-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 5 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-6-(2-фтор-5-метилфенил)-8-изопропил-1,6-нафтиридин-5(6H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(4-метилпиридазин-3-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- (S)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 10 (R)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-трифторметил)фенил)изохинолин-1(2H)-она;
- 15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(5-метилпиримидин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она;
- 2-(2-дифторметил)фенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 20 2-циклогексил-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(3-хлор-6-метилпиридин-2-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 25 2-циклопентил-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 2-(3-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1R,2S)-2-метилциклогексил)изохинолин-1(2H)-она;
- 30 2-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2H)-она;
- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)изохинолин-1(2H)-она;

- 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*S*,2*R*)-2-метилциклогексил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 2-(циклопропилметил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;
- 5 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(1-метоксибутан-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 2-(2-хлорфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;
- 10 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(3-метилпиридин-2-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 рацемического 6-(4-этил-3-((гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((цис)-3 метоксициклопентил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*R**,2*R**)-2-метилциклогексил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*S**,2*S**)-2-метилциклогексил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 20 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(пентан-3-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*R**,2*R**)-2-метилциклопентил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 25 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*S**,2*S**)-2-метилциклопентил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((1*R**,2*S**)-2-метилциклопентил)изохинолин-1(2*H*)-она;
- 30 рацемического 6-(4-этил-3-((гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-((цис)-3-метоксициклогексил)изохинолин-1(2*H*)-она;
 2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;
 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(2-метоксифенил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(3-метилизотиазол-4-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

5 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(5-метилизотиазол-4-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(2-трифторметил)фенил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;

10 2-(3,6-диметилпиридин-2-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;

2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(4-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

15 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(3-метилпиридин-4-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

20 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-гидрокси-5-метилпиридин-4-ил)-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она;

6-(2-дифторметил)фенил)-2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(2-гидрокси-3-метилпиридин-4-ил)-4-изопропилизохинолин-1(2*H*)-она; и

25 2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(*o*-D₃-толил)-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она;

или их фармацевтически приемлемые соли, изотопы, N-оксиды, сольваты и стереоизомеры; или соединение, выбранное из:

30 2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-1(2*H*)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-йодоизохинолин-1(2*H*)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-7-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-6-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фталазин-1(2*H*)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-7-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-6-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2Н)-она;

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват или стереоизомер.

[0322] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), выбранное из группы, состоящей из:

2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2Н)-она;

2-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(1-метилциклопропил)изохинолин-1(2Н)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2Н)-она;

2-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фтор-8-изопропил-6-(о-толил)-1,6-нафтиридин-5(6Н)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)фалазин-1(2Н)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилфалазин-1(2Н)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-(метил-d3)фенил)изохинолин-1(2Н)-она;

(R)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-2-(о-толил)-4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)изохинолин-1(2Н)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(2-трифторметил)фенил)изохинолин-1(2Н)-она; и

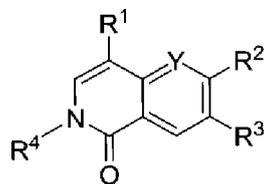
2-(2-дифторметил)фенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропилизохинолин-1(2Н)-она;

или его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.

[0323] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-

4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопный вариант или N-оксид.

[0324] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), которое имеет формулу (Za):



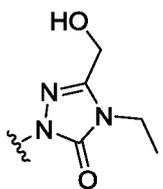
5

(Za), где

Y представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆алкенила; C₁₋₆галогеналкила; C₁₋₆галогеналкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆галогеналкенила; N(CH₃)₂; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкила, замещенного C₁₋₆алкилом; и фенила;

10



R² представляет собой

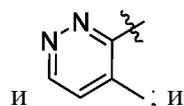
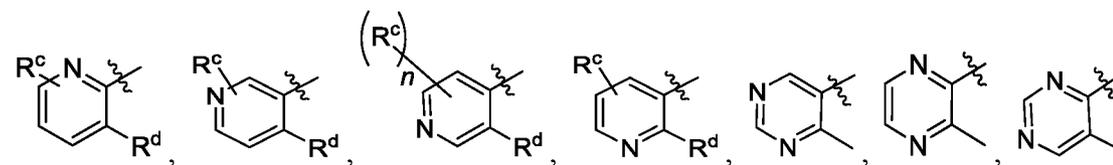
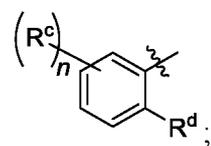
R³ выбран из группы, состоящей из: H, галогена, CH₃ и OCH₃;

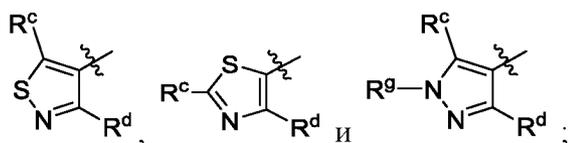
R⁴ выбран из группы, состоящей из:

C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя OCH₃; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного CH₃ или OCH₃; CH₂-C₃-

15

циклоалкила; и ;





где

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила;

5 C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; и OC_{1-6} алкила;

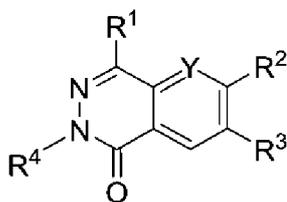
10 R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; CN; и OC_{1-6} алкила;

15 R^g выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; и C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и

n равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид.

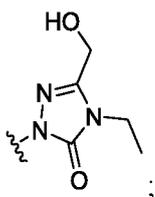
20 **[0325]** В одном варианте осуществления изобретения ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z), которое имеет формулу (Zb):



(Zb), где

Y представляет собой CH или N;

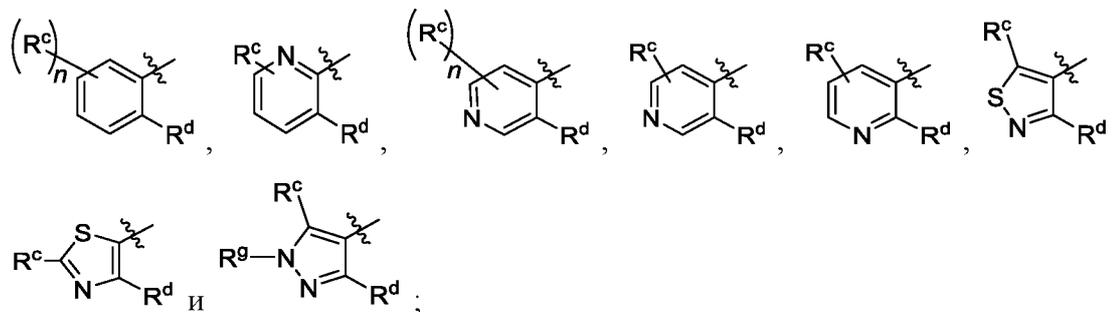
25 R^1 выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{2-6} алкенила;



R^2 представляет собой ;

R^3 выбран из группы, состоящей из: H, галогена и OCH_3 ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:



5

где

R^c выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и NO_2 ;

10

R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; CN ; и OC_{1-6} алкила;

15

R^g выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; и C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; и

n составляет 1;

20

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N- оксид.

[0326] Ниже описаны примеры соединений формулы (Z), используемые в способах изобретения, посредством ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы можно выбирать приемлемым образом так, чтобы необходимые в конечном соединении заместители сохранялись при

25

осуществлении схемы реакции с использованием при необходимости защитных групп или без них и получался требуемый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо требуемого в конечном соединении заместителя вводить подходящую группу, которая способна сохраняться при осуществлении схемы реакции, а затем при необходимости может быть заменена на требуемую группу. Если не 5
указано иное, все химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на формулу (Z). Реакции могут проводиться в температурном диапазоне от температуры плавления до температуры кипения растворителя, предпочтительно в диапазоне от 0 °С до температуры кипения растворителя. Реакционные смеси можно 10
нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

[0327] Все сокращения, используемые в общих схемах и примерах для формулы (Z), приведены в таблице 1А. Переменные величины определены в объеме изобретения или 15
конкретно определены в общих схемах.

Таблица 1А. Сокращения

Сокращение	Название
Å	ангстрем
ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	ледяная уксусная кислота
AcOK	калия ацетат
AgBF ₄	тетрафторборат серебра
AlMe ₃	триметилалюминий
Ar	аргон
водн.	водный
AuCl ₃	хлорид золота (III)
BCl ₃	трихлорид бора
Bn или Bzl	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
(Boc) ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
Catacium A Pd G2	хлор[(ди(1-адамантил)- <i>N</i> -бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II)
CdCl ₂	хлорид кадмия

Сокращение	Название
Celite®	диатомовая земля
конц.	концентрированный
CO ₂	диоксид углерода
(COCl) ₂	оксалилхлорид
CuI	йодид меди(I)
Cu(OAc) ₂	ацетат меди(II)
Cy ₂ NMe	<i>N,N</i> -дициклогексилметиламин
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DCC	<i>N,N</i> -дициклогексил-карбодиимид
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DEA	диэтанолламин
DHP	3,4-дигидропиран
DMA	диметиланилин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMP	перйодинан Десса — Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1 <i>H</i>)-он
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf или DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ИЭР-АД	ионизация электрораспылением при атмосферном давлении
ИЭР	ионизация электрораспылением
Et ₃ N.3HF	триэтиламина тригидрофторид
EtOAc или EA	этилацетат
EtOH	этанол
EtONa	этоксид натрия
EtMgBr	этилмагнийбромид
ГХМС	газовая хроматография с масс-спектрометрией
ч	час или часы

Сокращение	Название
H ₂	газообразный водород
HCl	хлористый водород
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
HPA	гипофосфоровая кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
i-PrMgCl	хлорид изопропилмагния
IPA	изопропиламин
iPrOH	изопропиловый спирт или 2-пропанол
изовалеральдегид	3-метилбутаналь
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
KI	йодид калия
K ₂ O ₈ O ₄ ·2H ₂ O	калия осмата (VI) дигидрат
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
ЖХМС или ЖХ/МС	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	метанол
MeMgBr	метилмагнийбромид
Mg(ClO ₄) ₂	перхлорат магния
MgSO ₄	сульфат магния
МГц	мегагерц
мин	минута или минуты
МС:	масс-спектрометрия
NaBH ₄	борогидрид натрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOEt	этоксид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaIO ₄	периодат натрия
NaNO ₂	Нитрит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия

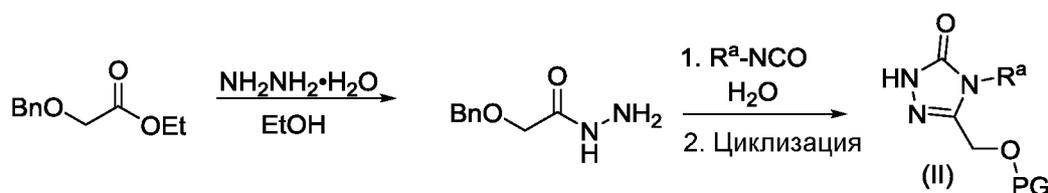
Сокращение	Название
N ₂	газообразный азот
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	моногидрат гидразина
NIS	N-йодосукцинимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ HCO ₃	бикарбонат аммония
NH ₃ ·H ₂ O или NH ₄ OH	гидроксид аммония
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
[Pd(allyl)Cl] ₂	димер аллилхлорпалладия или бис(аллил)дихлордипалладий или бис(аллил)дихлорпалладий или бис(аллилхлорпалладий) или диаллилдихлордипалладий
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ или Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
P(tBu ₃)PdG ₂ или tBu ₃ PPdG ₂	хлор[(три- <i>трет</i> -бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II)
PE	петролейный эфир
PPh ₃	трифенилфосфин
ч/млн	частей на миллион
Pd(dppf)Cl ₂ · CH ₂ Cl ₂ или Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном
Pd/C	палладий на углеродном носителе
PG	защитная группа
RP	обращенная фаза
комн. темп.	комнатная температура
R _t	время удерживания
RhCl(PPh ₃) ₃ или Rh(PPh ₃) ₃ Cl	катализатор Уилкинсона или хлортрис(трифенилфосфин)родий (I)
сек	секунда или секунды
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
SiO ₂	силикагель

Сокращение	Название
SOCl ₂	тионилхлорид
O ₂	газообразный кислород
TBAB	тетрабутиламмония бромид или <i>тетра</i> - <i>n</i> -бутиламмония бромид
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилхлорсилан
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBHP	трет-бутил гидропероксид
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TES	триэтилсилан
TIPS	триизопропилсилан
TEA или Et ₃ N	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TiCl ₄	тетрахлорид титана
ТСХ	тонкослойная хроматография
Tf ₂ NPh	N-фенилбис(трифторметансульфонимид)
трифлат	трифторметансульфонил
Tf ₂ O	трифлатный ангидрид или трифторметансульфоновый ангидрид
TMSOiPr	изопропокситриметилсилан
(PTSA или pTsOH) или тозилловая кислота	<i>p</i> -толуолсульфоная кислота

ПРЕПАРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0328] Ниже описаны примеры соединений формулы (Z), используемых в способах изобретения, посредством ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также последующие конкретные примеры.

СХЕМА 1



[0329] В соответствии со схемой 1 1,2,4-триазол-5(4H)-он, соединение формулы (II), где PG представляет собой Bn, получают из этил-2-(бензилокси)ацетата за три стадии.

10 На первой стадии 2-(бензилокси)ацетогидразид получают посредством реакции этил-2-

(бензилокси)ацетата с гидразингидратом в подходящем растворителе, таком как EtOH, и т. п.; при температурах в диапазоне 70–85 °С. Реакция гидразида с изоцианатом формулы R^a-NCO, где R^a представляет собой C₁₋₆алкил, в подходящем растворителе, таком как вода, и т. п.; обеспечивает соответствующий семикарбазид. Последующая

5 циклизация семикарбазида подходящим основанием, таким как NaOH, в подходящем растворителе, таком как вода, обеспечивает соединение формулы (II), где PG представляет собой Bn.

[0330] Соединение формулы (II), где R^a представляет собой C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил, можно получить, как описано ранее, с использованием подходящего

10 замещенного соединения формулы R^a-NCO, где R^a представляет собой C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₆циклоалкил.

[0331] Обмен защитной группой соединения формулы (II), где PG представляет собой Bn, с соединением формулы (II), где PG представляет собой TBDPS, достигается за две

15 стадии с использованием установленных методик, таких как описанные в публикациях T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3 ed., John Wiley & Sons, 1999. На первой стадии снятие защиты с бензильной группы достигается в гидрогенолитических условиях, известных специалисту в данной области, с

20 получением спирта. Например, снятие защиты достигается с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd/C и т. п.; в атмосфере H₂; в приемлемом растворителе, таком как EtOH, MeOH, EtOAc или их смесь, предпочтительно EtOH; в

25 присутствии HCl или в ее отсутствие; в течение периода времени от 4 до 72 часов. На второй стадии защита соответствующего спирта в качестве силилового эфира достигается с помощью *трет*-бутилдифенилсилилхлорида, подходящего основания, такого как имидазол, диметиламинопиридин, пиридин и т. п.; в растворителе, таком как DMF, DCM и т. п.; при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры; с

получением соединения формулы (II), где PG представляет собой TBDPS.

СХЕМА 2

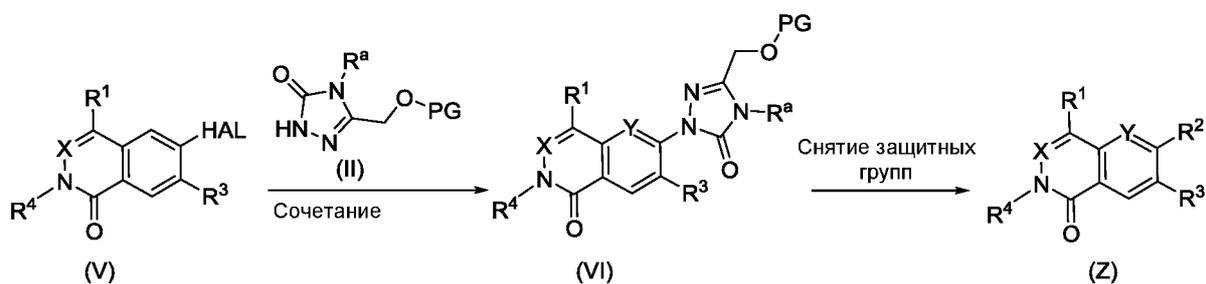


[0332] В соответствии со СХЕМОЙ 2 соединение формулы (XIV), где R³ представляет собой H, обрабатывают галогенирующим реагентом, таким как N-йодсукцинимид (NIS) и т. п.; в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил и т. п.; в условиях

30

нагревания; с получением галогенированного соединения формулы (III), где HAL представляет собой йодид. Соединение формулы $R^1-B(OH)_2$ вступает в реакцию в условиях сочетания Сузуки, известных специалисту в данной области, с соединением формулы (III), с получением соединения формулы (IV). Например, соединение формулы (III), где HAL представляет собой йодид, вступает в реакцию с коммерчески доступной или синтезированной бороновой кислотой (или сложным эфиром бороновой кислоты), такой как $R^1-B(OH)_2$, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкенил или арил, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z); палладиевым катализатором, таким как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий и т. п.; подходящим основанием, таким как фосфат калия, Cs_2CO_3 , и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь; с получением соединения формулы (IV). Соединение формулы (IV), где R^3 представляет собой H, вступает в реакцию с соединением формулы $R^4-B(OH)_2$; в условиях опосредованного медью (II) сочетания Чана — Лама, известных специалистам в данной области, с получением соединения формулы (V), где HAL представляет собой бромид, X представляет собой CH и R^3 представляет собой H. Например, соединение формулы (IV) реагирует с соединением формулы $R^4-B(OH)_2$, где R^4 является таким, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z); с катализатором, таким как ацетат меди (II) и т. п.; основанием, таким как пиридин, NEt_3 и т. п.; в подходящем растворителе, таком как DCM, ACN, диоксан, THF и т. п.; с получением соединения формулы (V).

СХЕМА 3



[0333] В соответствии со схемой 3 реакция ароматического аминирования по Ульману соединения формулы (V), где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, R^3 представляет собой H, R^4 представляет собой подходящим образом замещенный фенил, как описано в данном документе со ссылкой на формулу (Z), и HAL представляет собой Br; с коммерчески доступным или синтезированным нуклеофильным соединением формулы (II), где R^a представляет собой C_{1-6} алкил;

такими как надлежащим образом защищенные триазолоны, где PG выбрана из бензила, 4-метоксибензила или алкила или арилсилана, такого как TBDPS, TBS, TES или TIPS; в присутствии каталитического CuI и диамина, такого как транс-1,2-диаминоциклогексан, и основания, такое как K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, триэтиламин и т. п.; в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, DMSO, DMF, THF, ACN и т. п.; позволяет получать соединение формулы (VI), где X представляет собой CH, а Y представляет собой CH.

[0334] Соединение формулы (VI), где PG представляет собой Bn и R¹ представляет собой C₂₋₆-алкенил, реагирует в условия реакции циклопропанирования Симмонса — Смита, известных специалистам в данной области, с получением соединения формулы (VI), где R¹ представляет собой C₃₋₆-циклоалкил, замещенный C₁₋₆-алкилом. Например,

соединение формулы (VI), где R¹ представляет собой , вступает в реакцию с диiodметаном; диэтилцинком; в приемлемом растворителе, таком как толуол и т. п.; при температурах в диапазоне от 0 °C до комнатной температуры; в течение периода от 3 до 26 ч; с получением соединения формулы (VI), где R¹ представляет собой циклопропил, замещенный CH₃.

[0335] Последующее снятие защиты с использованием установленных методов, таких как описанные в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3 ed., John Wiley & Sons, 1999), обеспечивает получение соединения формулы (Z), где X и Y представляют собой CH. Например, с соединения формулы (VI), где R³ представляет собой H, а PG представляет собой TBDPS, удаляют защитную группу с использованием условий, известных специалисту в данной области техники, предпочтительно с помощью TBAF в подходящем растворителе, таком как THF и т. п. В предпочтительном способе PG представляет собой TBDPS, а R^c представляет собой C₁₋₆-алкил. В альтернативном варианте осуществления удаления защитной группы TBDPS достигают с использованием триэтиламина тригидрофторида (Et₃N·3HF).

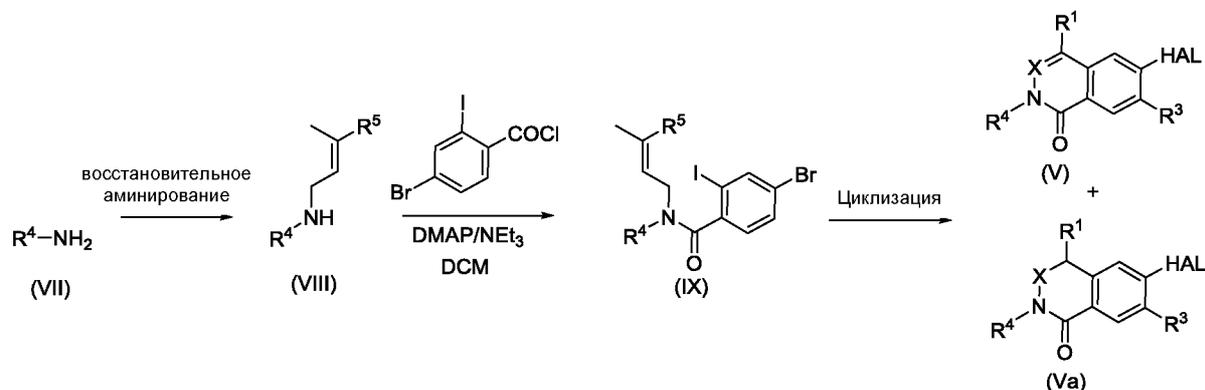
[0336] Удаления защитной группы Bn достигают в присутствии газообразного водорода в присутствии катализатора, такого как палладий на углеродном носителе (Pd/C). Удаления защитной группы Bn также достигают с использованием TFA при температуре около 80 °C.

[0337] Соединение формулы (Z), где X представляет собой CH; Y представляет собой CH; каждый из R², R³, R⁴ определен, как описано в данном документе со ссылкой на формулу (Z); и R¹ представляет собой C₂₋₆-алкенил, восстанавливают с использованием

условий гидрирования, известных специалисту в данной области, таких как реакция с Pd/C или катализатором Уилкинсона [RhCl(PPh₃)₃] в условиях H₂; в приемлемом растворителе, таком как MeOH, THF, EtOAc и т. п.; с получением соединения формулы (Z), где R¹ представляет собой C₂₋₆алкил.

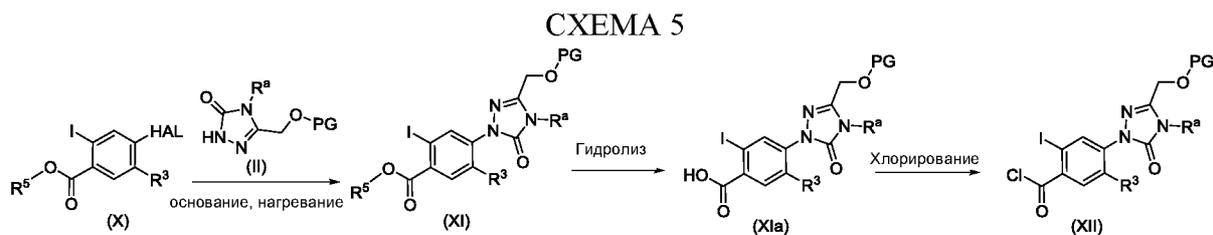
5

СХЕМА 4

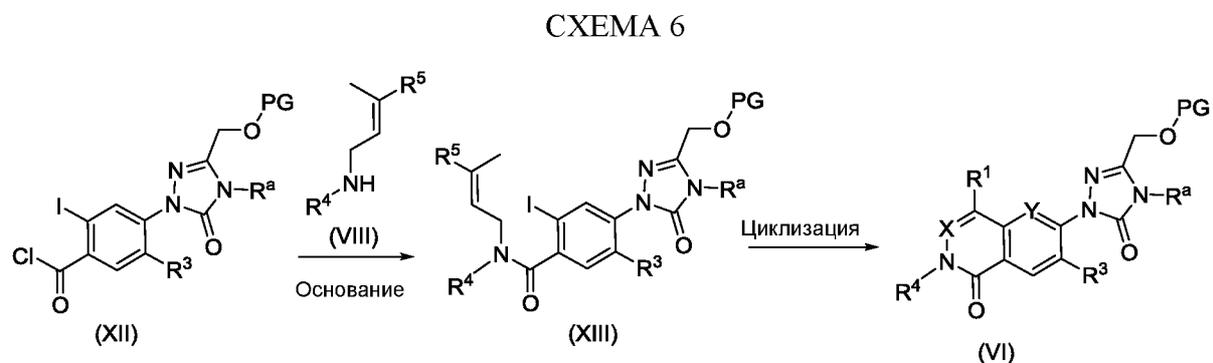


[0338] Согласно СХЕМЕ 4 восстановительное аминирование соединения формулы (VII) с помощью α, β-ненасыщенного альдегида, такого как 3-метил-2-бутеналь, 3-метилпент-2-еналь и т. п.; используя TiCl₄; и основанием, таким как триэтиламин; в апротонном растворителе, таком как дихлорметан (DCM) и т. п.; обеспечивает промежуточное соединение енамина, которое впоследствии восстанавливается восстанавливающим агентом, таким как NaBH₄, и т. п.; с получением соединения формулы (VIII), где R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил, R⁴ является таким, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z). Соединение формулы (VIII) взаимодействует с коммерчески доступным или синтезированным 4-бром-2-йодбензоилхлоридом с использованием основания, такого как триэтиламин и 4-диметиламинопиридин (DMAP); в безводном апротонном растворителе, таком как дихлорметан (DCM) и т. п.; с получением соединения формулы (IX). Обработка соединения формулы (IX) ацетатом палладия (II), бромидом тетрабутиламмония и ацетатом калия в условиях реакции нагревания Хека обеспечивает получение внутримолекулярного циклизированного соединения формулы (V), где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкил, R³ представляет собой H, X представляет собой CH и HAL представляет собой Br; и (Va), где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкенил, R³ представляет собой H, X представляет собой CH₂ и HAL представляет собой Br.

25



[0339] Согласно СХЕМЕ 5 реакция коммерчески доступного или синтезированного соединения формулы (X), где HAL представляет собой F, R³ представляет собой F и R⁵ представляет собой H или C₁₋₄алкил; с коммерчески доступным или синтезированным нуклеофильным соединением формулы (II), где R^a представляет собой C₁₋₆алкил, таким как подходящим образом защищенные триазолонны, где PG выбирают из бензила, 4-метоксибензила, алкила или арилсилана, например TBDPS, TBS, TES или TIPS; в присутствии основания, такого как K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, триэтиламин и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как DMSO, DMF, THF, ACN и т. п.; с образованием соединения формулы (XI). В предпочтительном способе PG представляет собой Bn и R^a представляет собой C₁₋₆алкил. Сложный эфир формулы (XI), где R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил, гидролизуют с соответствующей кислотой в кислых или щелочных условиях. Например, обработка трет-бутилового эфира (R⁵ представляет собой *трет*-Bu) с помощью TFA; или в альтернативном варианте гидролиз с использованием основания, такого как NaOH, в водном растворителе дает соединение формулы (XIa), где R⁵ представляет собой H. Соединение формулы (XIa) хлорируют с использованием условий, известных специалисту в данной области, с получением ацилхлорида формулы (XII). Например, соединение формулы (XIa) нагревают в SOCl₂ или обрабатывают оксалилхлоридом в DCM.



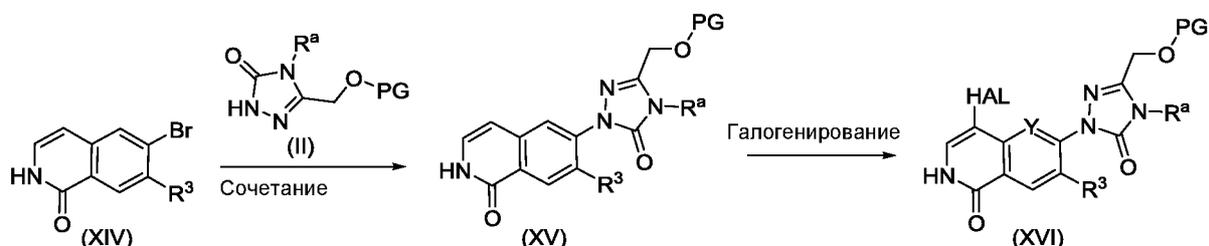
[0340] В соответствии со СХЕМОЙ 6 соединение формулы (XII), где R³ представляет собой H или F, PG представляет собой Bn, а R^a представляет собой C₁₋₆алкил; взаимодействует с соединением формулы (VIII), где R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил, с

использованием основания, такого как смесь триэтиламина (ТЕА) и 4-диметиламинопиридина (DМАР); в безводном апротонном растворителе, таком как дихлорметан (DСМ) и т. п.; с получением соединения формулы (XIII). Соединение формулы (VI), где X представляет собой СН и Y представляет собой СН, получают

5 путем обработки соединения формулы (XIII), где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил, как описано в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z); с помощью ацетата палладия (II), бромида тетрабутиламмония и ацетата калия при нагревании в условиях реакции Хека, что обеспечивает получение смеси

10 внутримолекулярных циклизированных соединений, которые затем отделяют для выделения промежуточного соединения, где R¹ представляет собой C₂₋₆алкил и R³ представляет собой Н или F.

СХЕМА 7



[0341] В соответствии со СХЕМОЙ 7 реакция ароматического аминирования Ульмана

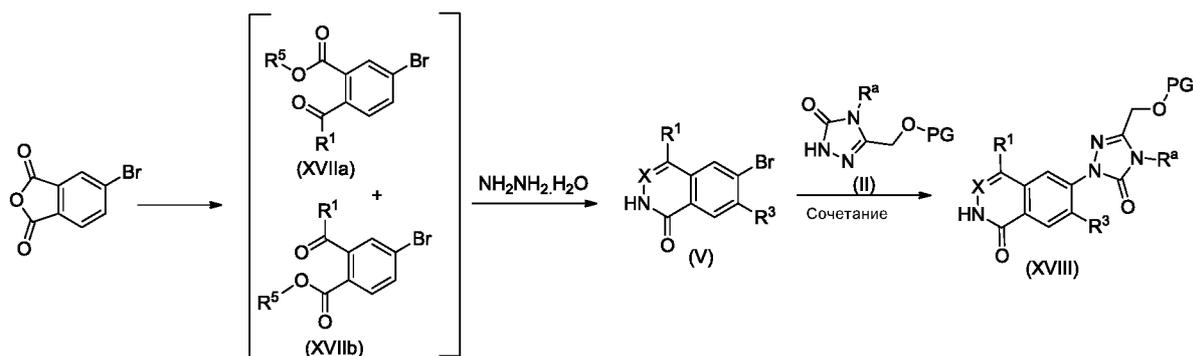
15 соединения формулы (XIV), где R³ представляет собой Н или F, с соединением формулы (II); такими как надлежащим образом защищенные триазолон, где PG выбрана из бензила, 4-метоксибензила или алкила или арилсилана, такого как TBDPS, TBS, TES или TIPS; в соответствии со способами, описанными ранее, с образованием

20 соединения формулы (XV). В предпочтительном способе PG представляет собой Bn и R^a представляет собой C₁₋₆алкил. Соединение формулы (XV) обрабатывают галогенирующим реагентом, таким как N-йодсукцинимид (NIS) и т. п.; в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил и т. п.; в условиях нагревания; с получением

соединения формулы (XVI), где Y представляет собой СН, а HAL представляет собой йодид.

25

СХЕМА 8

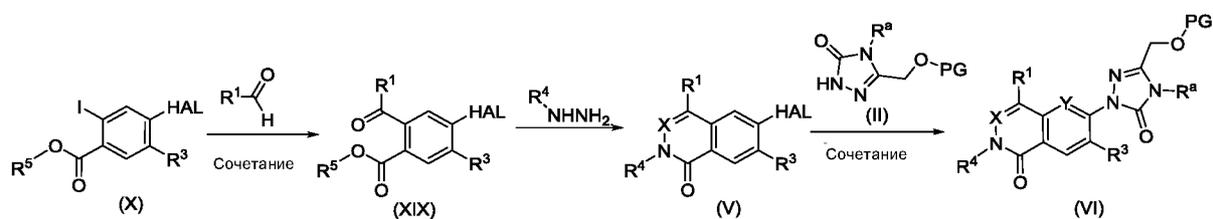


[0342] В соответствии со СХЕМОЙ 8 соединения формулы (XVIIa) и (XVIIb) получают из 5-бромизобензофуран-1,3-диона за 2 стадии. 5-бромизобензофуран-1,3-дион взаимодействует с коммерчески доступным или синтезированным подходящим замещенным алкильным реагентом Гриньяра, таким как $i\text{-PrMgCl}$, EtMgBr и т. п.; в присутствии CdCl_2 ; в апротонном растворителе, таком как THF и т. п.; с последующей последовательной обработкой алкилирующим агентом формулы $\text{R}^5\text{-I}$, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил (такой как йодметан или йодэтан); в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и т. п.; в апротонном растворителе, например DMF, DMSO и т. п.; с получением смеси региоизомерных сложных эфиров формулы (XVIIa) и (XVIIb), где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. Аналогичным образом арильные реагенты Гриньяра можно использовать для получения соединений формулы (XVIIa) и (XVIIb), где R^1 представляет собой подходящим образом замещенный фенил. Региоизомеры формулы (XVIIa) и (XVIIb) не разделяют, а используют непосредственно и превращают в соответствующий фталазинон (смесь). Например, смесь формулы (XVIIa) и формулы (XVIIb) обрабатывают избытком гидразина; в приемлемом растворителе, таком как этанол или метанол; при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 90°C ; в течение периода около 6–20 часов. Желаемое соединение фталазинона формулы (V) может быть легко отделено от другого региоизомера путем осаждения, кристаллизации или очистки с помощью флэш-хроматографии. Реакция ароматического аминирования Ульмана соединения формулы (V) с подходящим образом защищенным триазолоном формулы (II), где R^a представляет собой C_{1-6} алкил, а PG выбрано из: бензила, 4-метоксибензила или алкила или арилсилана, такого как TBDPS, TBS, TES или TIPS; в присутствии каталитического CuI и диамина, такого как транс-1,2-диаминоциклогексан, и основания, такое как K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , триэтиламин и т. п.; в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, DMSO, DMF,

THF, ACN и т. п.; позволяет получать соединение формулы (XVIII), где X представляет собой N.

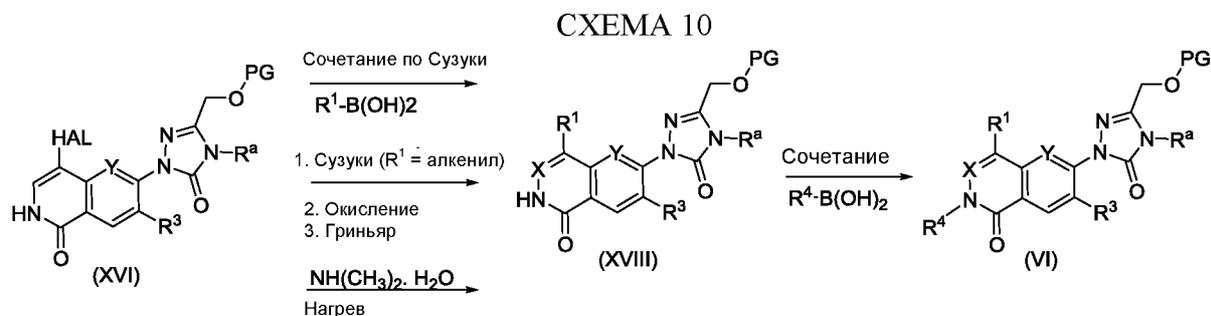
[0343] Соединение формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, реагирует в условия реакции циклопропанирования Симмонса — Смита, известных специалистам в данной области, с получением соединения формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный C_{1-6} алкилом. Например, соединение формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, вступает в реакцию с дийодметаном, диэтилцинком; в приемлемом растворителе, таком как толуол и т. п.; при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры; в течение периода от 24 до 26 ч; с получением соединения формулы (XVIII), где R^1 представляет собой циклопропил, замещенный CH_3 .

СХЕМА 9



[0344] В соответствии со СХЕМОЙ 9 соединение формулы (X), где HAL представляет собой Br, R^3 представляет собой H и R^5 представляет собой CH_3 , сочетают в реакции карбонилирования, катализируемой палладием, с использованием коммерчески доступного или синтезированного альдегида формулы $R^1\text{-CHO}$, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; с получением соответствующего кетонового соединения формулы (XIX) (аналогичная трансформация представлена в работе Suchand et al, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 6409–6423). Например, реакция метил-4-бром-2-йодбензоата с изобутилальдегидом; в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; Ag_2O ; и окислительного агента, такого как водный раствор трет-бутилгидропероксида (ТВНР); при температуре около 120°C ; в течение 10–14 часов; с получением метил-4-бром-2-изобутирилбензоата. Кетоновое соединение формулы (XIX) взаимодействует с гидразином $R^4\text{-NHNH}_2$, где R^4 является подходящим образом замещенным арилом, таким как 2-хлор-6-фторфенилгидразин; с получением соединения формулы (V), где X представляет собой N. Реакция ароматического аминирования Ульмана формулы (V) с подходящим образом защищенным триазолоном (II), как описано ранее, дает соединение формулы (VI), где Y представляет собой CH, а R^1 выбран из C_{1-6} алкила.

[0345] Соединение формулы (VI), где Y представляет собой CH, а R¹ представляет собой фенил и X представляет собой N, может быть получено аналогичным образом с применением способов, описанных ранее, путем сочетания метил-4-бром-2-йодбензоата с коммерчески доступным или синтезированным альдегидом формулы R¹-CHO, где R¹ представляет собой фенил.



[0346] В соответствии со СХЕМОЙ 10 соединение формулы R¹-B(OH)₂ вступает в реакцию в условиях сочетания Сузуки, известных специалисту в данной области, с соединением формулы (XVI), с получением соединения формулы (XVIII), где X представляет собой CH. Например, соединение формулы (XVI), где Y представляет собой CH, HAL представляет собой йодид, вступает в реакцию с коммерчески доступной или синтезированной бороновой кислотой (или сложным эфиром бороновой кислоты), такой как R¹-B(OH)₂, где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкенил, C₃₋₆циклоалкил или арил, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z); палладиевый катализатор, такой как бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид и т. п.; подходящее основание, такое как фосфат калия, Cs₂CO₃ и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь; позволяет получать соединение формулы (XVIII), где X представляет собой CH. Было замечено, что в ходе реакции сочетания, как описано выше, потеря йодида во время условий реакции давала соединение формулы соединения (XVIII), где X представляет собой CH, а R¹ представляет собой H. Соединение формулы (XVIII), где X представляет собой CH или N, вступает в реакцию с соединением формулы R⁴-B(OH)₂; в условиях опосредованного медью (II) сочетания Чана — Лама, известных специалистам в данной области, или как описано ранее, с получением соединения формулы (VI), где X представляет собой CH или N, R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкенил, R³ представляет собой H или F, а R⁴ представляет собой подходящим образом замещенный фенил, как описано в данном документе со ссылкой на формулу (Z).

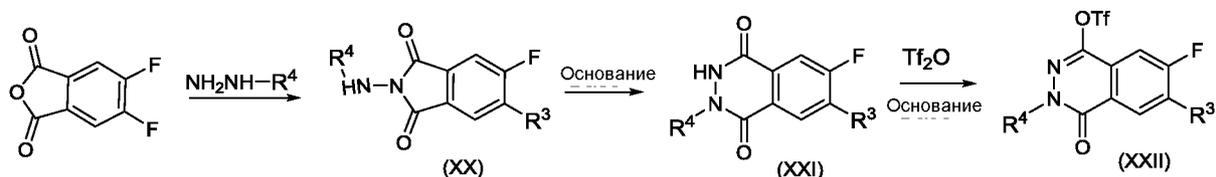
[0347] Соединение формулы (XVIII), где R¹ представляет собой N(CH₃)₂, получают из соединения формулы (XVI), где HAL представляет собой Br, а PG представляет собой

Вп. Реакция соединения формулы (XVI) с аминогруппами, такими как $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, в воде; при температуре около 110°C ; в течение 96 часов; дает соединение формулы (XVIII), где R^1 представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и R^a представляет собой C_{1-6} алкил. Соединение формулы (Z), где R^1 представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ получают в соответствии со способами, описанными выше.

[0348] Соединение формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный OH, получают из соединения формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил и PG представляет собой Вп, за две стадии. На первой стадии реакция соединения

формулы (XVIII), где R^1 представляет собой , в окислительных условиях, таких как NaIO_4 и $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ или OsO_4 ; в подходящем растворителе, таком как $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры; в течение периода от 48 до 72 ч; дает кетоновое промежуточное соединение. На второй стадии реакция кетонового промежуточного соединения с реагентом Гриньяра, таким как метилмагнийбромид; в приемлемом растворителе, таком как диэтиловый эфир; при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры; в течение периода от 3 до 30 ч; дает соединение формулы (XVIII), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный OH.

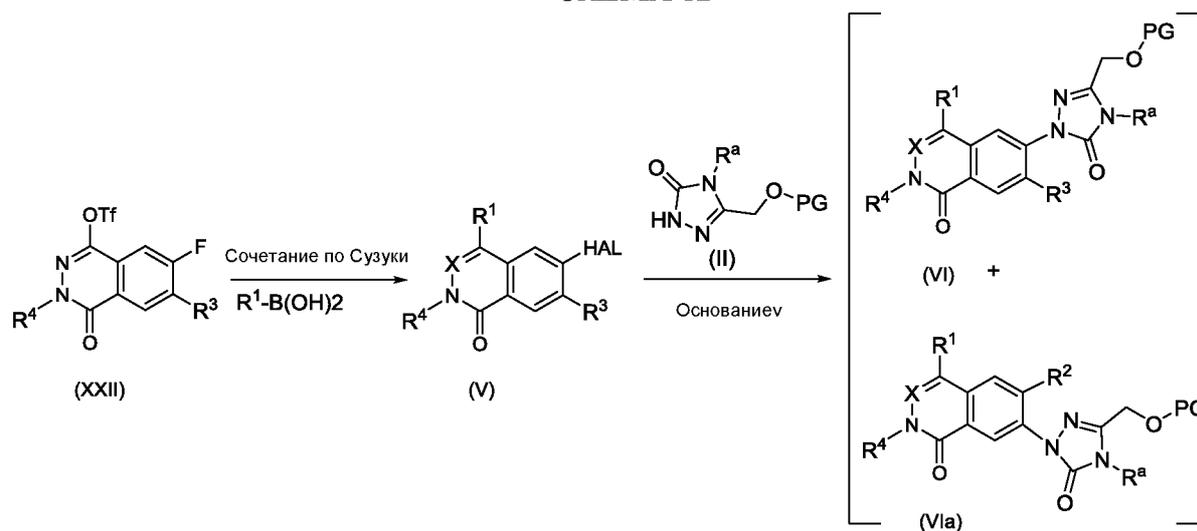
СХЕМА 11

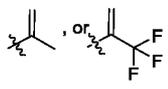


[0349] В соответствии со СХЕМОЙ 11 4,5-дифторфталевый ангидрид взаимодействует с гидразиновым соединением формулы $\text{R}^4\text{-NHNH}_2$, где R^4 представляет собой подходящим образом замещенный фенил или гетероарил, такой как (2-хлор-6-фторфенил)гидразин гидрохлорид; в уксусной кислоте; при температуре около 125°C ; в течение периода около 1,5 ч с получением соединения формулы (XX), где R^3 представляет собой F. Перегруппировка соединения формулы (XX) приводит к образованию кольцевого расширения формулы (XXI) в щелочных условиях, таких как этоксид натрия или метоксид натрия; в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол и т. п.; при комнатной температуре; в течение периода около 1,5 ч. Получение соединения формулы (XXI) с замещаемой группой на основе сульфоната, такой как трифторметансульфонил (трифлат), выполняется путем реакции с трифлатирующим агентом, таким как трифторметансульфоновый ангидрид (Tf_2O), основанием, таким как

триэтиламин (ТЕА), пиридин и т. п., в подходящем растворителе, таком как DCM и т. п., с получением соединения формулы (XXII). Более мягкие трифлатирующие агенты, такие как N-фенилбис(трифторметансульфонимид) (Tf₂NPh), основание, такое как ТЕА, DIEA и т. п., в подходящем растворителе, таком как DCM и т. п.; являются применимыми.

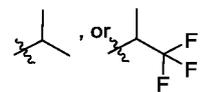
СХЕМА 12



[0350] В соответствии со СХЕМОЙ 12 соединение формулы R¹-B(OH)₂ взаимодействует в условиях реакции сочетания Сузуки, описанных ранее, с соединением формулы (XXII) с получением соединения формулы (V), где X представляет собой N. Например, соединение формулы (XXII) взаимодействует с коммерчески доступной или синтезированной бороновой кислотой (или сложным эфиром бороновой кислоты), например R¹-B(OH)₂, где R¹ представляет собой C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ галогеналкенил, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z); палладиевым катализатором, таким как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид и т. п.; подходящим основанием, таким как фосфат калия, Cs₂CO₃, K₂CO₃ и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь; с получением соединения формулы (V). Соединение формулы (V), где R¹ представляет собой C₂₋₆ алкил или C₂₋₆ галогеналкил, легко получают путем селективного гидрирования соединения формулы (V), где R¹ представляет собой C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ галогеналкенил. Например, реакция соединения формулы (V), где R¹ представляет собой , в условиях

гидрирования с использованием катализатора, такого как Pd/C и т. п., в подходящем растворителе, таком как EtOAc и т. п.; в атмосфере газообразного водорода (20–45 фунтов на кв. дюйм) при комнатной температуре; в течение периода от 4 до 24 ч; с

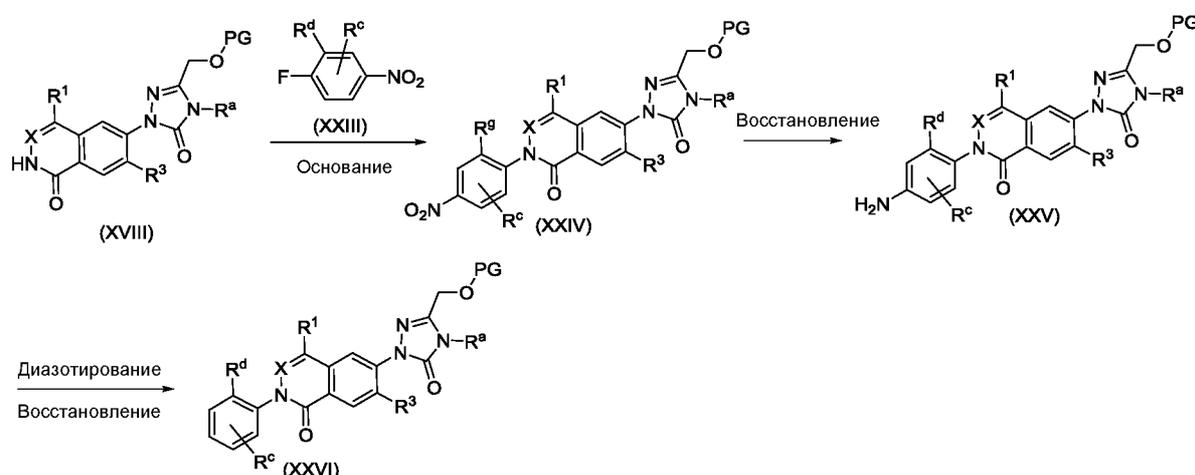
образованием соединения формулы (V), где R¹ представляет собой



5 Реакция соединения формулы (V) с подходящим образом защищенным триазолоном формулы (II) с использованием условий, описанных ранее, дает смесь соединений формулы (VI) и (VIa), которые могут быть отделены до или после снятия защиты защитной группы.

10

СХЕМА 13



15

[0351] Согласно СХЕМЕ 13, N-арилрование соединения формулы (XVIII) достигается путем реакции подходящим образом замещенного коммерчески доступного или синтезированного соединения фтора формулы (XXIII), где R^c и R^d являются такими, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z). Соединение формулы (XVIII), где R¹ представляет собой H, C_{2–6}алкенил, C_{2–6}галогеналкенил, C_{3–6}циклоалкил, C_{3–6}циклоалкил, замещенный C_{1–6}алкилом, и X представляет собой CH или N, вступает в реакцию в условиях нуклеофильного вытеснения с коммерчески доступным или синтезированным соединением фтора формулы (XXIII); в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃ и т. п.; в апротонном растворителе, таком как DMF, DMSO и т. п.; при температурах в диапазоне от 65 до 100°C; с получением соединения формулы (XXIV).

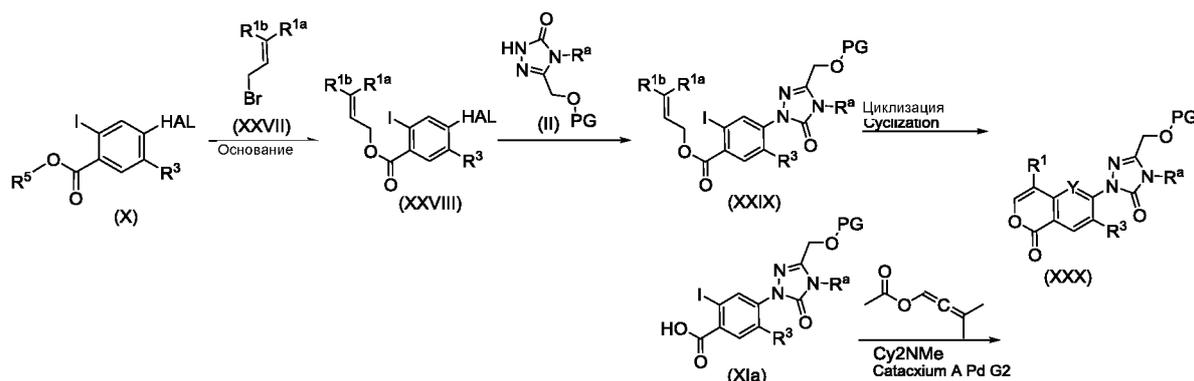
20

25

[0352] Восстановление соединения формулы (XXIV) достигается путем использования цинка или железа и NH₄Cl; в смешанном растворителе из метанола и воды; с получением аминсоединения формулы (XXV).

[0353] Диазотизация соединения в формуле (XXV) с NaNO_2 в кислотном водном растворе или других нитритных реагентах; в органическом растворителе, таком как EtOH и т. п.; при температуре 0°C ; и с последующим восстановлением диазо-группы цинком при температурах в диапазоне от 0 до 85°C ; или путем обработки H_3PO_2 ; дает соединение формулы (XXVI), где R^c и R^d являются такими, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z).

СХЕМА 14



10

[0354] В соответствии со СХЕМОЙ 14 соединение формулы (X), где HAL представляет собой F, R^5 представляет собой H и R^3 представляет собой F, взаимодействует с коммерчески доступным или синтезированным соединением формулы (XXVII), где каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, такой как 1-бром-3-метил-2-бутен; в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как DMSO, DMF, THF, ACN и т. п.; с получением соединения сложного эфира формулы (XXVIII), где R^3 представляет собой F и HAL представляет собой F. Соединение формулы (XXVIII), где R^{1a} и R^{1b} каждый независимо выбран из C_{1-4} галогеналкила или C_{3-6} циклоалкила, может быть получено аналогичным образом. Реакция сложного эфира формулы (XXVIII) с подходящим образом защищенным соединением триазолона формулы (II) в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , триэтиламин и т. п.; в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, DMSO, DMF, THF, ACN и т. п.; с образованием соединения формулы (XXIX). В предпочтительном способе PG представляет собой Bn и R^a представляет собой C_{1-6} алкил. Соединение формулы (XXIX), где R^3 представляет собой H или F, подвергают внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Хека, например, с использованием катализатора, такого как хлор[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) ($(\text{PtBu})_3\text{PdG}_2$), N-циклогексил-N-метил-

15

20

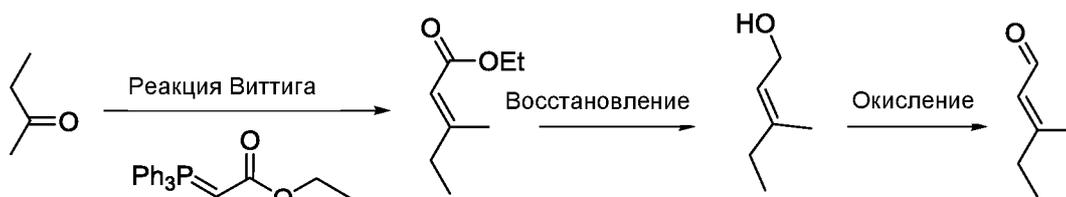
25

циклогексамин, в подходящем растворителе, таком как толуол, и т. п.; при температуре примерно от 15 до 80 °С; в течение периода около 18–36 часов; с получением соединения изокумарина формулы (XXX), где Y представляет собой СН и R¹ представляет собой изопропил, R³ представляет собой H или F, R^a и PG определены, как описано выше.

[0355] Соединение изокумарина формулы (XXX), где R¹ представляет собой , получают из соединения формулы (XIa) и метилбута-1,2-диен-1-ил ацетата. Метилбута-1,2-диен-1-ил ацетат коммерчески доступен или может быть получен за две стадии из 2-метил-3-бутин-2-ола. Уксусный ангидрид взаимодействует с 2-метил-3-бутин-2-олом в присутствии катализатора, такого как Mg(ClO₄)₂; в приемлемом растворителе, таком как ДХМ и т. п. с получением 2-метилбут-3-ин-2-ил ацетата. 2-метилбут-3-ин-2-ил ацетат вводят в реакцию с каталитическим количеством кислоты Льюиса, такой как AgBF₄, AgClO₄, PtCl₂ и т. п.; с получением 3-метилбута-1,2-диен-1-ил ацетата. 3-метилбута-1,2-диен-1-ил ацетат сочетают с соединением формулы (XIa), где R⁵ представляет собой H, используя внутримолекулярную циклизацию в условиях реакции Хека, как описано ранее, например, используя катализатор, такой как Catacxiium A Pd G2 и Cu₂NMe ацетат палладия (II), реагент фазового переноса, такой как бромид тетрабутиламмония, и основание, такое как ацетат калия, в подходящем растворителе, таком как DMF, и т. п.; при температуре 70–90 °С; в течение периода от 10 до 16 ч; с получением соединения изокумарина формулы (XXX), где Y представляет

собой СН и R¹ представляет собой .

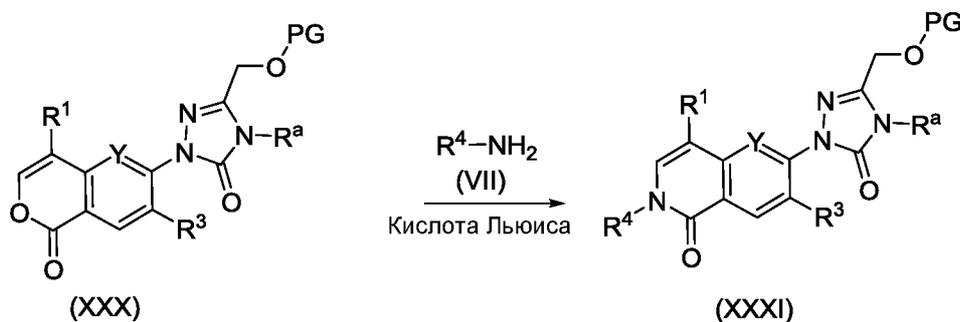
[0356] Соединение формулы (XXX), где Y представляет собой СН и R¹ представляет собой , селективно восстанавливают в условиях гидрирования, используя катализатор, такой как катализатор Уилкинсона [RhCl(PPh₃)₃] и т. п., в подходящем растворителе, таком как THF и т. п.; при комнатной температуре с получением соединения изокумарина формулы (XXX), где R¹ представляет собой изопропил.



[0357] В соответствии со СХЕМОЙ 15 2-бутанон превращают в этил-3-метилпент-2-еноат с использованием условий реакции Виттига, известных специалисту в данной области. Например, 2-бутанон взаимодействует с трифенилфосфонийилидом, таким как (карбетоксиметил)трифенилфосфоран, с добавкой, такой как бензойная кислота, LiCl и додецилсульфат натрия (SDS) и т. п., или без нее, в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры рефлюкса в течение периода 12–24 ч. Этил-3-метилпент-2-еноат восстанавливают до 3-метилпент-2-ен-1-ола с использованием подходящего восстанавливающего агента, такого как DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как толуол и т. п., при температурах в диапазоне от -78 °С до комнатной температуры. 3-метилпент-2-ен-1-ол окисляют до 3-метилпент-2-енала, применяя условия окисления, известные специалисту в данной области, например DMP (периодинан Десса — Мартина), SO₃-пиридин, условия Сверна [(COCl)₂, DMSO, Et₃N], PCC и т. п., в растворителе, таком как EtOAc, DMSO, DCM и т. п., при температурах в диапазоне от около -78 °С до комнатной температуры (около 23 °С). В предпочтительном способе 3-метилпент-2-ен-1-ол окисляют до 3-метилпент-2-енала с помощью периодинана Десса — Мартина в DCM при 25 °С в течение периода 1–4 ч.

20

СХЕМА 16



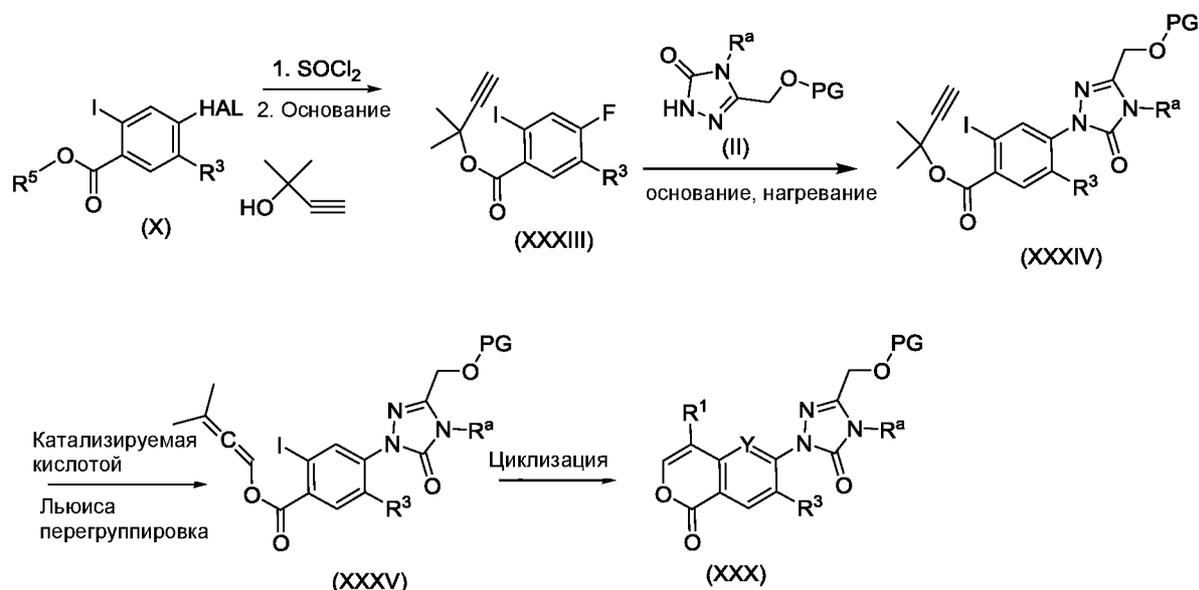
[0358] В соответствии со СХЕМОЙ 16 соединение изокумарина формулы (XXX), где Y представляет собой CH, взаимодействует с коммерчески доступным или синтезированным аминным соединением формулы R⁴-NH₂, где R⁴ является таким, как определено в данном документе со ссылкой на формулу (Z); кислотой Льюиса, такой

25

как AlMe_3 , AlCl_3 и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как DCM, толуол и т. п.; с получением соединения формулы (XXXI), где Y представляет собой CH, и R^1 , R^3 , R^4 и R^a определены, как описано в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z).

5

СХЕМА 17



10

15

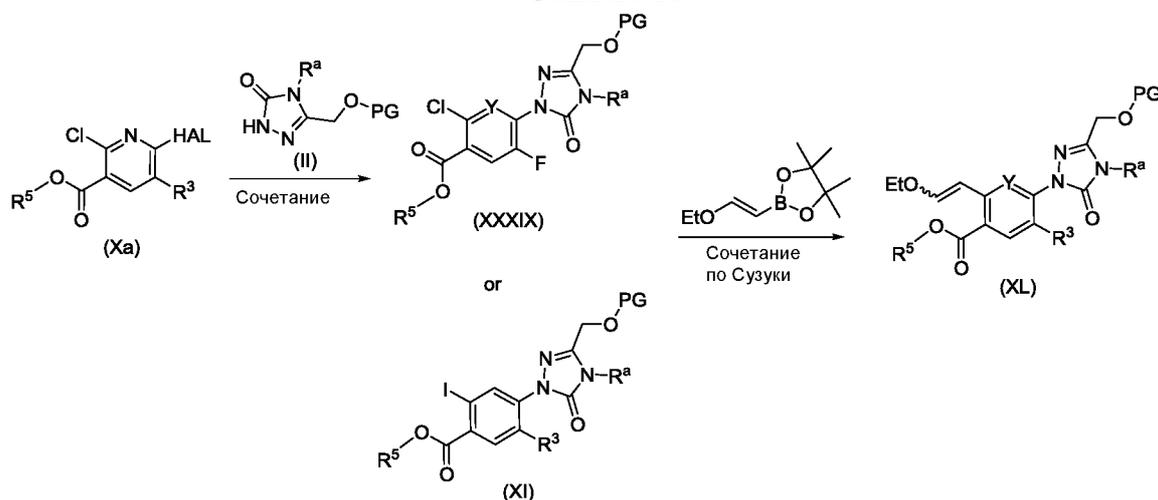
20

[0359] Соединение изокумарина формулы (XXX) может быть получено в соответствии со СХЕМОЙ 17. 4,5-дифтор-2-йодбензоилхлорид получают из соединения формулы (X), где HAL представляет собой F, R^5 представляет собой H и R^3 представляет собой F, используя условия, известные специалисту в данной области, такие как оксалилхлорид или тионилхлорид, в присутствии каталитического количества DMF, в подходящем растворителе, таком как апротонный неполярный растворитель, такой как дихлорметан (DCM), тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил (ACN), толуол и т. п., при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры, с образованием 4,5-дифтор-2-йодбензоилхлорида. 4,5-дифтор-2-йодбензоилхлорид можно вводить в реакцию с коммерчески доступным или синтезированным 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии основания, такого как триэтиламин и DMAP; в приемлемом растворителе, таком как ДХМ и т. п. с получением сложного эфира соединения формулы (XXXIII). Соединение формулы (XXXIII) подвергают реакции с соединением формулы (II) с использованием ранее описанных способов с получением соединения формулы (XXXIV). Обработка соединения формулы (XXXIV) каталитическим количеством кислоты Льюиса, такой как AgClO_4 , PtCl_2 и т. п.; может обеспечить получение перегруппированного соединения формулы (XXXV). Соединение формулы (XXXV), где R^3 представляет собой H или F, может подвергаться внутримолекулярной циклизации в условиях

реакции Хека, например, с использованием катализатора, такого как ацетат палладия (II), реагента фазового переноса, такого как бромид тетрабутиламмония, и основания, такого как ацетат калия, в подходящем растворителе, таком как DMF и т. п.; при температуре 70–90 °С; в течение периода от 1 до 3 ч; с получением соединения

5 изокумарина формулы (XXX), где Y представляет собой CH.

СХЕМА 18



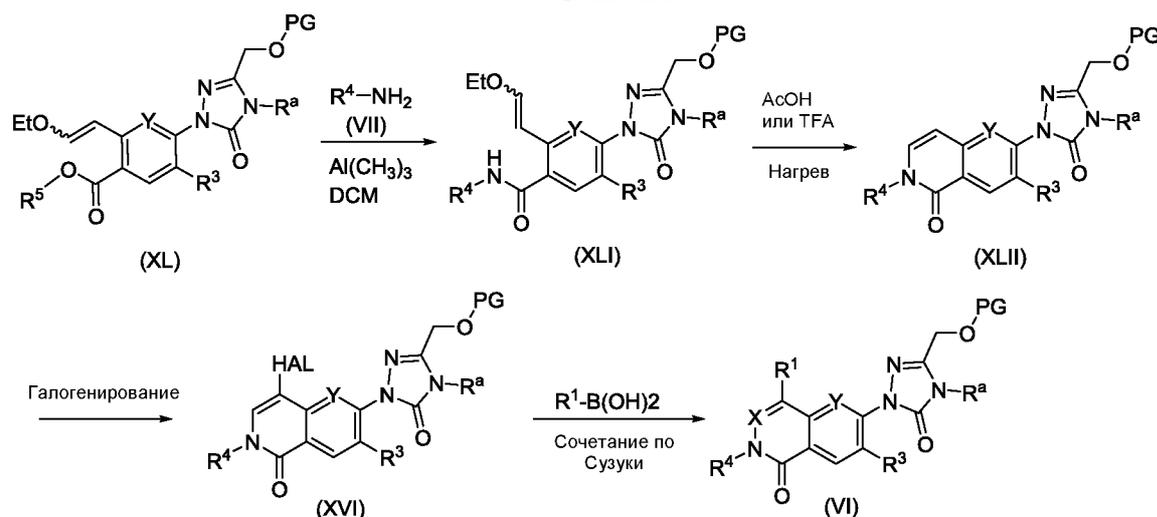
[0360] В соответствии со СХЕМОЙ 18 соединение формулы (Xa), где HAL представляет собой Cl, R⁵ представляет собой CH(CH₃)₂ и R³ представляет собой F, коммерчески доступно или может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными в патентной публикации Chen, et al, US Patent Publication No. US2016-0176869. Реакция соединения формулы (Xa) с коммерчески доступным или синтезированным нуклеофильным соединением формулы (II), где PG представляет собой бензил, а R^c представляет собой C₁₋₆алкил; в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, триэтиламина и т. п.; в приемлемом растворителе, таком как диметилсульфоксид (DMSO), DMF, THF, ACN и т. п.; дает соединение формулы (XXXIX), где Y представляет собой N. Соединение формулы (XXXIX) или формулы (XI), где R³ представляет собой F и R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил; взаимодействует с коммерчески доступным сложным эфиром 1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты; палладиевым катализатором, таким как бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид и т. п.; подходящим основанием, таким как Cs₂CO₃ и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь; с использованием традиционного или микроволнового нагрева; с получением соединения формулы (XL), где Y представляет собой CH.

10

15

20

СХЕМА 19



[0361] В соответствии со СХЕМОЙ 19 соединение формулы R⁴-NH₂, где R⁴ соответствует определению в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z);

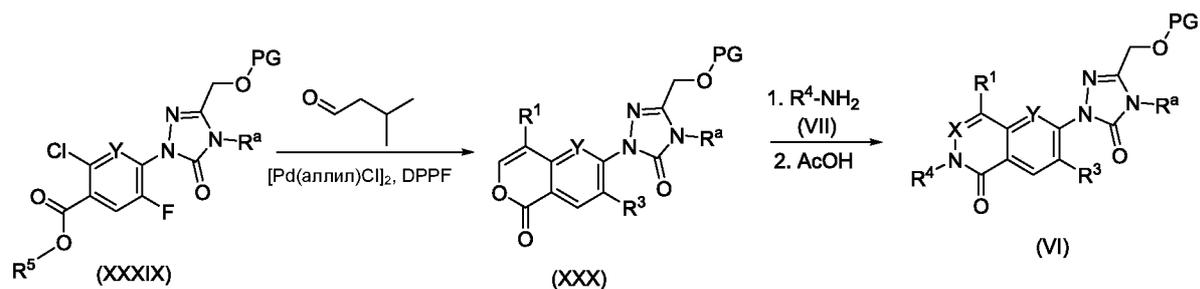
5 взаимодействует с триметилалюминием; в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, толуол или их смесь; полученный раствор объединяют с соединением формулы (XL), где Y представляет собой CH или N; с получением соединения формулы (XLI). Соединение формулы (XLI), где Y представляет собой CH или N, обрабатывают уксусной кислотой или трифторуксусной кислотой в условиях нагрева

10 от 50 °C до 90 °C с получением соединения формулы (XLII). Соединение формулы (XLII) галогенируют с использованием N-бромсукцинимидом в безводном диметилформамиде при комнатной температуре с получением соединения формулы (XVI), где HAL представляет собой Br. Соединение формулы R¹-B(OH)₂ взаимодействует в условиях реакции сочетания Сузуки, известных специалисту в

15 данной области, или, как описано ранее, с соединением формулы (XVI) с получением соединения формулы (VI), где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкенил, C₂₋₆галогеналкенил или арил, как определено в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z). Соединение формулы (VI), где R¹ представляет собой необязательно замещенный C₂₋₆алкенил или C₂₋₆галогеналкенил, взаимодействует в

20 условиях гидрирования с использованием катализатора Уилкинсона ((PPh₃)₃RhCl) с получением соединения формулы (VI), где R¹ представляет собой C₂₋₆алкил или C₂₋₆галогеналкил.

СХЕМА 20



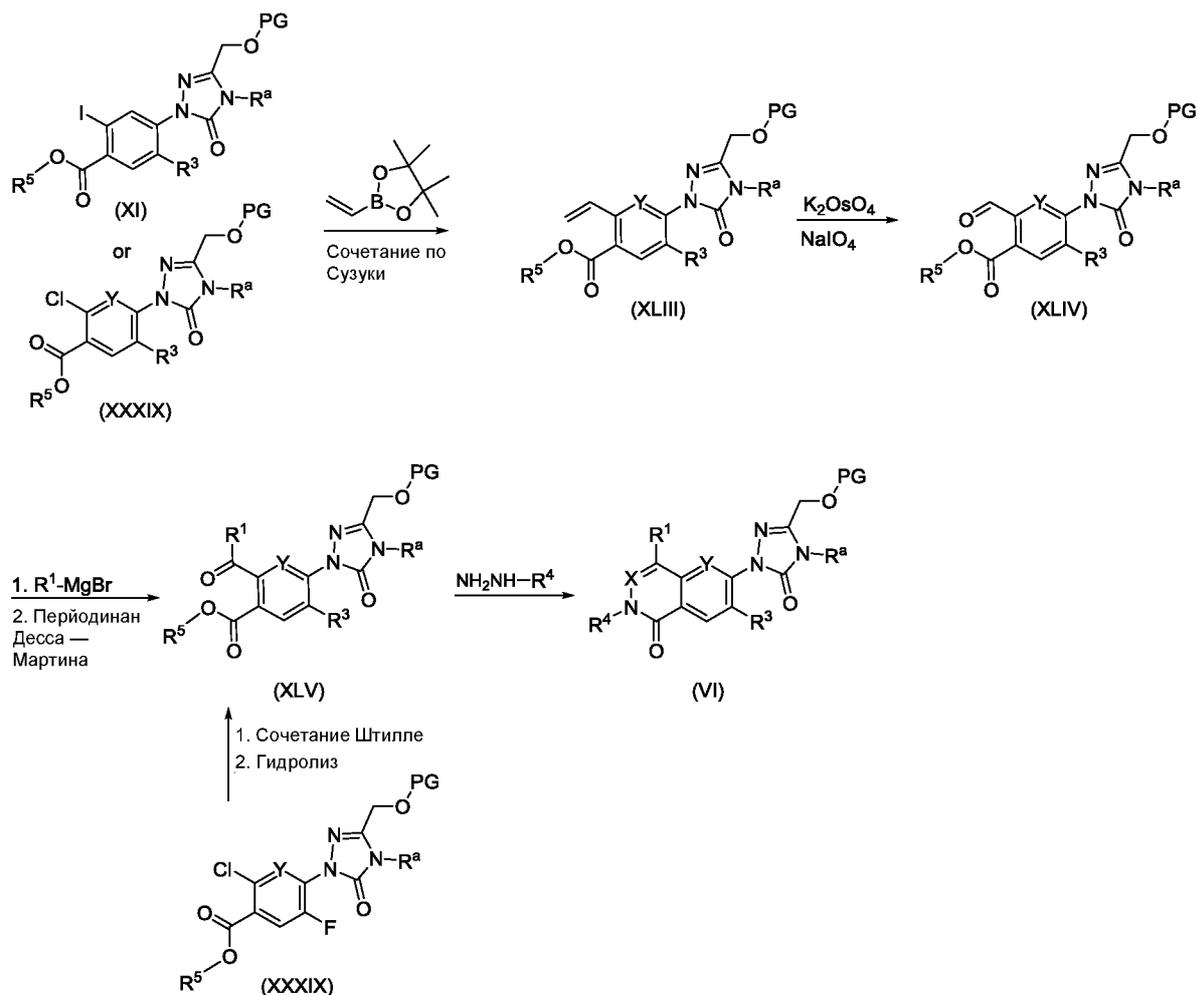
[0362] В соответствии со СХЕМОЙ 20 3-метилбутаналь взаимодействует с соединением формулы (XXXIX), где Y представляет собой N и R⁵ представляет собой СН(СН)₃)₂, с палладиевым катализатором, таким как димер аллилпалладия (II) хлорида и т. п.; лигандом, таким как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) и т. п.;

5 подходящим основанием, таким как Cs₂CO₃ и т. п.; в присутствии поглотителя воды, такого как молекулярное сито (4A); в подходящем растворителе, таком как диоксан; с образованием соединения формулы (XXX), где R¹ представляет собой изопропил. Соединение формулы R⁴-NH₂, где R⁴ соответствует определению в данном документе

10 со ссылкой на формулу (Z); взаимодействует с триметилалюминием; в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, толуол или их смесь; полученный раствор объединяют с соединением формулы (XXX) с последующей последовательной обработкой уксусной кислотой при температуре нагрева 80–100 °С в течение периода времени в диапазоне от 5 до 24 часов; с получением соединения формулы (VI); где X

15 представляет собой СН, Y представляет собой N, R¹ представляет собой изопропил, R³ представляет собой F.

СХЕМА 21



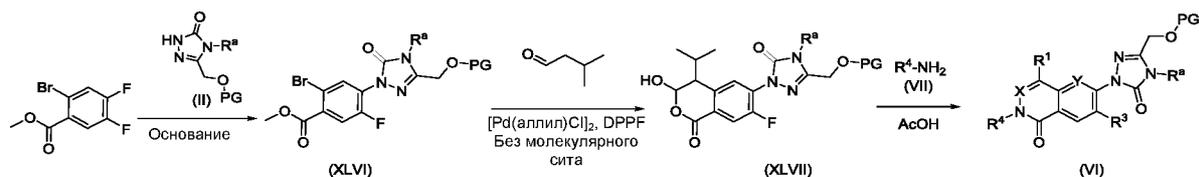
[0363] В соответствии со СХЕМОЙ 21 соединение формулы (XXXIX) или формулы (XI), где R³ представляет собой F и R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил; взаимодействует с коммерчески доступным пинаколовым сложным эфиром винилбороновой кислоты; палладиевым катализатором, таким как бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид или комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и дихлорметана и т. п.; подходящим основанием, таким как Cs₂CO₃ и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь; с получением соединения формулы (XLIII), где Y представляет собой N или CH. Винильную группу в соединении формулы (XLIII) селективно превращают в альдегидную группу формулы (XLIV) с использованием осмата натрия (VI) дигидрата / периодата натрия или озонлиза и т. п. Соединение формулы (XLIV) вводят в реакцию с коммерчески доступным или синтезированным алкильным реагентом Гриньяра, таким как *i*-PrMgCl и т. п.; в апротонном растворителе, таком как THF и т. п.; с последующей последовательной обработкой окисляющим реагентом, таким как реагент Десса —

Мартина или условия окисления Сверна и т. п.; с получением соединения формулы (XLV).

[0364] Соединение формулы (XLV) получают из соединения формулы (XXXIX) за две стадии. Соединение формулы (XXXIX), где R^3 представляет собой F и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил; взаимодействует с коммерчески доступным трибутил(1-этоксивинил) оловом; палладиевым катализатором, таким как бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид и т. п.; в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода, этанол или их смесь. Последующий кислотный гидролиз с использованием условий, таких как обработка водным раствором HCl при комнатной температуре, позволяет получить соединение формулы (XLV), где X представляет собой N, Y представляет собой N или CH, R^1 представляет собой метил.

[0365] Коммерчески доступный или синтезированный гидразин R^4 -NHNH₂, где R^4 соответствует определению в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z), такой как 2-хлор-6-фторфенилгидразин, *o*-толилгидразин; конденсируют с соединением формулы (XLV); в присутствии основания, такого как карбонат калия и т. п.; в условиях нагрева, таких как 70–120 °C; в приемлемом растворителе, таком как толуол, или смеси растворителей; с получением соединения формулы (VI), где X представляет собой N, Y представляет собой CH или N, и R^4 является таким, как определено в настоящем документе со ссылкой на формулу (Z).

СХЕМА 22



[0366] В соответствии со СХЕМОЙ 22 реакция метил-2-бром-4,5-дифторбензоата с подходящим образом защищенным триазолоном формулы (II) в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, триэтиламин и т. п.; в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, DMSO, DMF, THF, ACN и т. п.; с образованием соединения формулы (XLVI). В предпочтительном способе PG представляет собой Bn и R^a представляет собой C_{1-6} алкил (как описано ранее в схеме 14). 3-метилбутаналь взаимодействует с соединением формулы (XLVI), с палладиевым катализатором, таким как димер аллилпалладия (II) хлорида и т. п.; лигандом, таким как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) и т. п.; подходящим

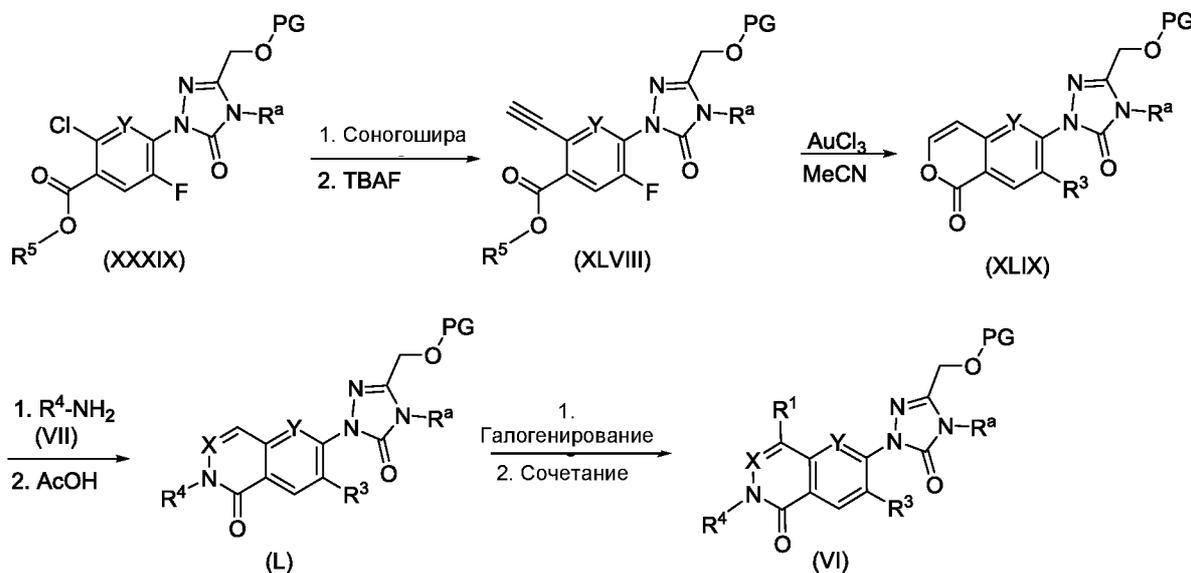
основанием, таким как Cs_2CO_3 и т. п.; в отсутствие поглотителя воды, такого как молекулярное сито (4A); в подходящем растворителе, таком как диоксан; с получением соединения формулы (XLVII). Соединение формулы $\text{R}^4\text{-NH}_2$, где R^4 соответствует определению в данном документе со ссылкой на формулу (Z); взаимодействует с

5 триметилалюминием; в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, дихлорэтан, толуол или их смесь; полученный раствор объединяют с соединением формулы (XLVII) с последующей последовательной обработкой уксусной кислотой при температуре нагрева $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение периода времени в диапазоне от 5 до 24 часов; с получением соединения формулы (VI); где X представляет собой CH, Y

10 представляет собой CH, R^1 представляет собой изопропил, R^3 представляет собой F. В некоторых случаях соединение формулы $\text{R}^4\text{-NH}_2$, например о-толуидин и т. п., непосредственно конденсируют с соединением формулы соединения (XLVII) в уксусной кислоте при температуре нагрева $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение периода времени в диапазоне от 10 до 24 часов; с получением соединения формулы (VI); где X, Y, R^1 , R^3

15 определены выше.

СХЕМА 23



[0367] В соответствии со СХЕМОЙ 23 соединение формулы (XXXIX), где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, Y представляет собой N и R^3 представляет собой F,

20 подвергают реакции сочетания Соногашира с силилом-защищенным алкином, таким как триметилсилилацетилен, палладиевым катализатором, таким как палладий (II)бис(трифенилфосфин) дихлорид и т. п.; с медным катализатором, таким как йодид меди (II) и т. п.; с подходящим основанием, таким как триэтиламин; в подходящем растворителе, таком как ACN, толуол и т. п. Реакция снятия защиты с

использованием ТВАФ в подходящем растворителе, таком как, THF и т. п.; при комнатной температуре позволяет получить соединение формулы (XLVIII). Соединение формулы (XLIX) получают с использованием золотого катализатора, предпочтительно AuCl_3 , в подходящей смеси растворителей, например MeCN.

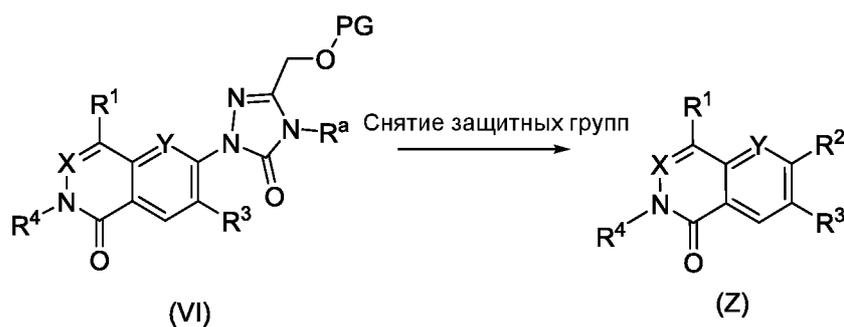
5 Аналогичное преобразование с помощью катализированной AuCl_3 циклизации описано в работе Marchal, E. et al in *Tetrahedron* 2007, 63, 9979-9990. Соединение формулы $\text{R}^4\text{-NH}_2$, где R^4 соответствует определению в данном документе со ссылкой на формулу (Z); вводят в реакцию с триметиалюминием; в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, дихлорэтан, толуол или их смесь; полученный раствор объединяют с

10 соединением формулы (XLIX) с последующей последовательной обработкой уксусной кислотой при температуре нагрева 80–100 °С в течение периода времени в диапазоне от 5 до 24 часов; с получением соединения формулы (L). Использование NBS в подходящем растворителе, предпочтительно DMF, при комнатной температуре с последующим перекрестным сочетанием с использованием условий, известных

15 специалисту в данной области, предпочтительно палладиевого катализатора, такого как палладий (II)бис(трифенилфосфин) дихлорид; основания, такого как Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 и т. п.; в смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана и воды; при температуре 100 °С обеспечивает получение соединения формулы (VI), где X представляет собой CH, Y представляет собой N, R^3 представляет собой F и R^1 , R^a и PG определены как описано

20 ранее.

СХЕМА 24



[0368] В соответствии со СХЕМОЙ 24 с соединения формулы (VI), где PG представляет собой Bn, снимают защиту с использованием условий, известных

25 специалисту в данной области, предпочтительно в TFA без примесей, в герметичной пробирке при температуре от приблизительно 60 до 90 °С; или с использованием BCl_3 при температуре около -78 °С, в подходящем растворителе, таком как DCM; Или с

помощью обработки газообразным водородом в присутствии катализатора, такого как палладий на углеродном носителе (Pd/C), с получением соединения формулы (Z).

5 **[0369]** Аналогичным образом N-арилрование и снятие защиты TBDPS *in-situ* с соединения формулы (XVIII), где R¹ представляет собой I и PG представляет собой TBDPS, а X представляет собой N; достигают с использованием условий, известных специалисту в данной области, или как описано ранее, с получением соединения формулы (Z).

10 **[0370]** Соединение формулы (Z), где R³ представляет собой F, реагирует в реакции нуклеофильного ароматического замещения с получением соединения формулы (Z), где R³ представляет собой OCH₃. Например, реакция соединения формулы (Z), где R³ представляет собой F, с подходящим основанием, таким как NaOH и т. п.; в подходящем растворителе, таком как MeOH и т. п.; дает соединение формулы (Z), где Y представляет собой CH, а R³ представляет собой OCH₃.

15 **[0371]** Соединения формулы (Z) могут быть преобразованы в их соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (Z) трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в таком растворителе, как Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, позволяет получать соответствующую солевую форму. В альтернативном варианте осуществления соли трифторуксусной или муравьиной кислоты получают в результате
20 очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (Z) можно получить в кристаллической форме посредством перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

25 **[0372]** Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

30 **[0373]** Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получать в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, посредством формоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте осуществления можно получать в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1 : 1) или

нерацемические (не 1 : 1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биопревращение или ферментативное превращение. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей в случае необходимости отдельные изомеры можно получать традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

[0374] Приведенные ниже конкретные примеры дополнительно иллюстрируют соединения формулы (Z) и различные предпочтительные варианты осуществления.

ПРИМЕРЫ

[0375] Если не указано иное, для получения соединений формулы (Z), описанных в приведенных ниже примерах, и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

[0376] Если не оговорено иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (комн. темп.) в атмосфере азота. Если растворы были «осушены», для этого по существу использовали осушающий агент, такой как Na_2SO_4 или MgSO_4 . Если смеси, растворы и экстракты были «сконцентрированы», то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением.

[0377] Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (НФХ) выполняли на силикагеле (SiO_2) с использованием предварительно заправленных картриджей.

[0378] Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) выполняли по одному из следующих способов:

СПОСОБ А — система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson GX-281 с колонкой Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижной фазой из 5–99%-ного раствора ACN в воде (с 0,225%-ной FA) в течение 10 мин. с последующей выдержкой в 100%-ном ACN в течение 2 мин.; скорость потока 25 мл/мин; или

СПОСОБ В — система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson GX-281 с колонкой Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижной фазой из 5–99%-ного раствора ACN в воде (с 0,1%-ной TFA)

в течение 10 мин. с последующей выдержкой в 100%-ном ACN в течение 2 мин.; скорость потока 25 мл/мин; или

СПОСОБ С — система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson GX-281 с колонкой Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150 × 25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150 × 30 мм) и подвижной фазой из 5–99%-ного раствора ACN в воде (с 0,05%-ной HCl) в течение 10 мин. с последующей выдержкой в 100%-ном ACN в течение 2 мин.; скорость потока 25 мл/мин; или

СПОСОБ D — система полупрепаративной ВЭЖХ Gilson GX-281 с колонкой Phenomenex Gemini C18 (10 мкм, 150 × 25 мм), AD (10 мкм, 250 мм × 30 мм) или Waters XBridge C18 (5 мкм, 150 × 30 мм) и подвижной фазой из 0–99%-ного раствора ACN в воде (с 0,05%-ным гидрохлоридом аммония об./об.) в течение 10 мин с последующей выдержкой в 100%-ном ACN в течение 2 мин; скорость потока 25 мл/мин; или

СПОСОБА E — системы полупрепаративной ВЭЖХ Gilson GX-281 с колонкой Phenomenex Gemini C18 (10 мкм, 150 × 25 мм) или Waters XBridge C18 (5 мкм, 150 × 30 мм) и подвижной фазой из 5–99%-ного раствора ACN в воде (с 10 мМ NH₄HCO₃) в течение 10 мин. с последующей выдержкой в 100%-ном ACN в течение 2 мин.; скорость потока 25 мл/мин.

[0379] Препаративную сверхкритическую высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на системе Thar 80 Prep-SFC, либо на системе Waters 80Q Prep-SFC от компании Waters. Активный регулятор обратного давления (active back pressure regulator, ABPR) устанавливали на 100 бар для поддержания CO₂ в условиях SF, а скорость потока может варьироваться в соответствии с характеристиками соединения в диапазоне от 50 г/мин до 70 г/мин. Температура колонки соответствовала комнатной температуре.

[0380] Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе SHIMADZU LCMS-2020 MSD или Agilent 1200\G6110A MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

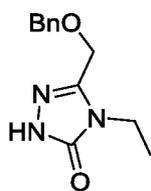
[0381] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели AVIII 400. Определения кратности следующие: с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублета дублетов, тд = триплет дублетов, дт = дублет триплетов, спт = септет, кв = квинтет, м = мультиплет, уш. = уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не

виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, используемого для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

[0382] Химические названия составляли с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США) или ACD/Name версии 10.01 (Advanced Chemistry).

Соединения, обозначенные R* или S*, представляют собой энантимерно чистые соединения, для которых абсолютная конфигурация не определялась.

Промежуточное соединение 1. 3-((бензилокси)метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.



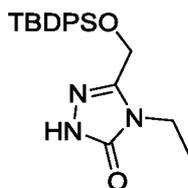
[0383] Стадия А. 2-(Бензилокси)ацетогидразид.

[0384] К раствору этил-2-(бензилокси)ацетата (55 г, 283,17 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28,3 г, 566 ммоль, 27,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 78 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (52 г, неочищенный) в виде бесцветного масла, который использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

[0385] Стадия В. 3-((Бензилокси)метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.

[0386] К раствору 2-(бензилокси)ацетогидразида (52 г, 288 ммоль) в H_2O (500 мл) добавляли по каплям изоцианатэтан (25,1 г, 346 ммоль, 27,9 мл) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли H_2O (20 мл) и водный раствор (120 мл) NaOH (57,7 г, 1,44 моль). Смесь перемешивали при 95 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем гасили с помощью HCl (12 М) при 0 °С и доводили pH до 6. Твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (61 г, выход 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -9,23–9,09 (м, 1H), -7,41–7,31 (м, 5H), -4,58–4,53 (м, 2H), -4,45–4,42 (м, 2H), -3,82–3,75 (м, 2H), -1,33–1,29 (м, 3H) ч/млн.

Промежуточное соединение 2: 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он.



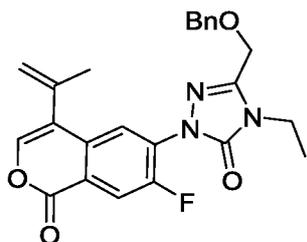
[0387] Стадия А. 4-этил-5-(гидроксиметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

[0388] К раствору 5-[(бензилокси)метил]-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она (8 г, 34,3 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (200 мл) добавляли Pd/C (2 г). Полученную смесь выдерживали в атмосфере водорода и перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. Затем полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта 4-этил-5-(гидроксиметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она в виде белого твердого вещества (4,3 г, выход 88%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,52 (с, 1Н), 5,55 (т, J = 5,50 Гц, 1Н), 4,32 (д, J = 5,50 Гц, 2Н), 3,64 (к, J = 6,97 Гц, 2Н), 1,18 (т, J = 6,97 Гц, 3Н) ч/млн.

[0389] Стадия В. 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

[0390] К раствору 4-этил-5-(гидроксиметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она (3 г, 21 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (6,5 мл, 25 ммоль, 1,2 экв.) и пиридин (1,86 мл, 23 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединили, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (SiO₂, 50–80% этилацетат / петролейный эфир) с получением 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она в виде белого твердого вещества (4,9 г, выход 61%). ЖХМС (ИЭР-АД): масса, расч. для C₂₁H₂₇N₃O₂Si, 381,2; полученное значение m/z 382,2 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (с, 1Н), 7,61–7,72 (м, 4Н), 7,32–7,54 (м, 6Н), 4,54 (с, 2Н), 3,84 (к, J = 7,34 Гц, 2Н), 1,33 (т, J = 7,34 Гц, 3Н), 1,07 (с, 9Н) ч/млн.

Промежуточное соединение 3: 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-изохroman-6-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.



[0391] Стадия А. Трет-бутил-4,5-дифтор-2-йодбензоат.

[0392] 4,5-дифтор-2-йодбензойную кислоту (3 г, 11 ммоль) растворяли в THF (30 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,6 г, 21 ммоль), а затем DMAP (645 мг, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 50 °С в течение 5 ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Осадок разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–5% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,9 г, выход: 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (дд, J = 10,2, 7,9 Гц, 1 H), 7,63 (дд, J = 10,2, 7,9 Гц, 1 H), 1,62 (с, 9 H) ч/млн. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -131,55–131,13 (м, 1 F), -136,97–136,65 (м, 1 F) ч/млн.

15 [0393] Стадия В. Трет-бутил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоат.

[0394] Смесь трет-бутил-4,5-дифтор-2-йодбензоата (3,2 г, 9,4 ммоль), 3-((бензилокси)метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она (Промежуточное соединение 1, 2,6 г, 11,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,1 г, 18,7 ммоль) в безводном DMF (30 мл) перемешивали 20 при 75 °С в атмосфере азота в течение 1 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали EtOAc. Фильтрат объединяли, промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в 25 заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества (5 г, выход: 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₅FIN₃O₄, — 553,1; полученное значение m/z: 554,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, cDCl₃) δ 8,16 (д, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,62 (д, J = 10,8 Гц, 1 H), 7,29–7,45 (м, 5 H), 4,61 (с, 2 H), 4,50 (с, 2 H), 3,84 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,63 (с, 9 H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3 H) ч/млн; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -119,09 (дд, J = 10,6, 7,0 30 Гц, 1 F) ч/млн.

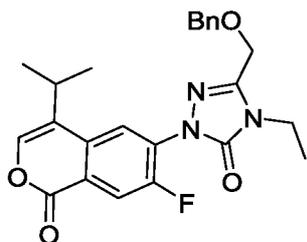
[0395] Стадия C. 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензойная кислота.

[0396] К раствору *трет*-бутил-4-(3-(бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоата (5 г, 9 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с петролейным эфиром при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали петролейным эфиром. Осадок собирали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (4,1 г, выход: 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$, — 497,0; полученное значение m/z : 498,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (д, $J = 7,3$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J = 11,0$ Гц, 1 H), 7,28 - 7,43 (м, 5 H), 4,60 (с, 2 H), 4,57 (с, 2 H), 3,74 (к, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 H) ч/млн; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -119,91 (с, 1 F) ч/млн.

[0397] Стадия D. 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-изохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он.

[0398] К смеси 3-метилбута-1,2-диен-1-ил ацетата (промежуточное соединение 12, 280 мг, 2,2 ммоль), 4-(3-(бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензойной кислоты (1,1 г, 2,2 ммоль) и Cu_2NMe (867 мг, 4,4 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли Catacxiom A Pd G2 (74,2 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при 90°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, а водный слой объединяли и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–80% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (240 мг, выход: 25%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{22}FN_3O_4$, — 435,2; m/z : 436,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, $J = 10,5$ Гц, 1 H), 7,86 (д, $J = 6,8$ Гц, 1 H), 7,30–7,45 (м, 5 H), 7,19 (с, 1 H), 5,37–5,39 (м, 1 H), 5,18 (с, 1 H), 4,62 (с, 2 H), 4,53 (с, 2 H), 3,87 (к, $J = 7,1$ Гц 2 H), 2,11 (с, 3 H), 1,37 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 H) ч/млн.

Промежуточное соединение 4: 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-4-изопропил-1-оксо-1H-изохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он.



Способ I.

[0399] Стадия А. 3-метилбут-2-ен-1-ил 4,5-дифтор-2-йодбензоат.

[0400] К смеси 4,5-дифтор-2-йодбензойной кислоты (1,4 г, 4,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,8 г, 14,8 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1-бром-3-метил-2-бутен (1,5 г, 9,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM и EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: 10–20% EtOAc в гептане) с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (1,6 г, выход: 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (дд, *J* = 7,58, 9,54 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J* = 7,83, 10,76 Гц, 1H), 5,42-5,52 (м, 1H), 4,82 (д, *J* = 7,34 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,78 (с, 3H) ч/млн.

[0401] Стадия В. 3-метилбут-2-ен-1-ил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоат.

[0402] К смеси 3-метилбут-2-ен-1-ил-4,5-дифтор-2-йодбензоата (1,6 г, 4,5 ммоль), 3-((бензилокси) метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она (промежуточное соединение 1, 2,1 г, 9,1 ммоль) в безводном DMF (25 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,9 г, 9,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 85 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM и EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: 20–50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,4 г, выход: 93%). ЖХМС (ИЭР-АД): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₅FIN₃O₄, — 565,1; полученное значение *m/z* 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (д, *J* = 6,85 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 11,25 Гц, 1H), 7,29-7,44 (м, 5H), 5,41-5,53 (м, 1H), 4,84 (д, *J* = 7,34 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,84 (к, *J* = 7,22 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,78 (д, *J* = 0,98 Гц, 3H), 1,34 (т, *J* = 7,22 Гц, 3H) ч/млн.

[0403] Стадия С. 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-4-изопропил-1-оксо-1H-изохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он.

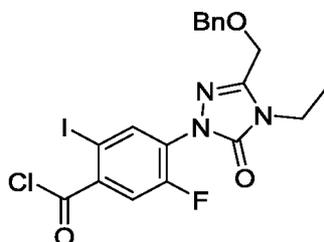
[0404] К смеси 3-метилбут-2-ен-1-ил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоата (4 г, 6,86 ммоль, 1 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли (tBu₃P)PdG₂ (351 мг, 0,69 ммоль, 0,1 экв.), N-циклогексил-N-метилциклогексамин (1,60 мл, 7,54 ммоль, 1,1 экв.) соответственно. Реакционную смесь дегазировали азотом три раза, а затем нагревали в атмосфере азота при 80 °С в течение 18 часов. Анализ ЖХМС показал, что ~18% исходного материала остается. Смесь охлаждали до 15 °С и добавляли дополнительное количество N-циклогексил-N-метилциклогексамина (0,72 мл, 3,43 ммоль, 0,5 экв.) и tBu₃PPdG₂ (176 мг, 0,34 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь дегазировали азотом и затем нагревали в атмосфере азота при 80 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разводили H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3 раза). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5/1 до 3/1), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,1 г, выход: 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₄FN₃O₄, — 437,2; полученное значение m/z 438,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,88 (дд, J = 7,2, 14,4 Гц, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 6H) ч/млн.

Способ II.

[0405] К смеси 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-изохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (промежуточное соединение 3, 5,9 г, 13,5 ммоль) в THF (100 мл) при комнатной температуре добавляли катализатор Уилкинсона [RhCl(PPh₃)₃] (3,8 г, 4,1 ммоль). Смесь дегазировали и продували газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,5 г, выход: 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₄FN₃O₄, — 437,2; Полученное значение m/z: 438,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,26-7,42 (м, 5H), 4,61 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,77 (к, J = 7,3 Гц, 2H),

3,08 (дт, $J = 13,4, 6,8$ Гц, 1 H), 1,22–1,28 (м, 9 H) ч/млн. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ - 118,29 (уш. с, 1F) ч/млн.

Промежуточное соединение 5: 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоилхлорид.



[0406] Стадия А. Трет-бутил-4,5-дифтор-2-йодбензоат.

[0407] 4,5-дифтор-2-йодбензойную кислоту (3 г, 11 ммоль) растворяли в THF (30 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,6 г, 21 ммоль), а затем DMAP (645 мг, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 50 °С в течение 10 ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Осадок разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–5% EtOAc в петролейном эфире) с 15 получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,9 г, выход: 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (дд, $J = 10,2, 7,9$ Гц, 1 H), 7,63 (дд, $J = 10,2, 7,9$ Гц, 1 H), 1,62 (с, 9 H) ч/млн. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -131,55–131,13 (м, 1 F), -136,97–136,65 (м, 1 F) ч/млн.

[0408] Стадия В. Трет-бутил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоат.

[0409] Смесь трет-бутил-4,5-дифтор-2-йодбензоата (3,2 г, 9,4 ммоль), 3-((бензилокси)метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она (Промежуточное соединение 1, 2,6 г, 11,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,1 г, 18,7 ммоль) в безводном DMF (30 мл) перемешивали 25 при 75 °С в атмосфере азота в течение 1 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой Celite[®] и слой промывали EtOAc. Фильтрат объединяли, промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в 30 заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества (5 г, выход:

96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}FIN_3O_4$, — 553,1; полученное значение m/z : 554,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, $J=7,1$ Гц, 1 Н), 7,62 (д, $J=10,8$ Гц, 1 Н), 7,29–7,45 (м, 5 Н), 4,61 (с, 2 Н), 4,50 (с, 2 Н), 3,84 (к, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,63 (с, 9 Н), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3 Н) ч./млн.; ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -119,09 (дд, $J=10,6, 7,0$ Гц, 1 F) ч./млн.

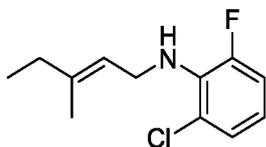
[0410] Стадия С. 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензойная кислота.

[0411] К раствору *трет*-бутил-4-(3-(бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоата (5 г, 9 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с петролейным эфиром при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали петролейным эфиром. Осадок собирали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (4,1 г, выход: 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{17}FIN_3O_4$, — 497,0; полученное значение m/z : 498,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1 Н), 7,78 (д, $J=11,0$ Гц, 1 Н), 7,28 - 7,43 (м, 5 Н), 4,60 (с, 2 Н), 4,57 (с, 2 Н), 3,74 (к, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3 Н) ч./млн.; ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -119,91 (с, 1 F) ч./млн.

[0412] Стадия D. 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензоилхлорид.

[0413] Раствор 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-йодбензойной кислоты (3,5 г, 7 ммоль) в $SOCl_2$ (14 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку добавляли безводный толуол, затем смесь выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтой камеди (3,6 г), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение б: 2-хлор-6-фтор-N-(3-метилпент-2-ен-1-ил)анилин.



[0414] Стадия А. Этил 3-метилрент-2-эноат.

[0415] К раствору 2-бутанона (52 г, 717,6 ммоль) и (карбетоксиметил)трифенилфосфорана (50 г, 143,5 ммоль) в толуоле (65 мл) добавляли бензойную кислоту (3,5 г, 28,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь разводили петролейным эфиром и фильтровали через короткий слой силикагеля. Силикагель промывали гексаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при температуре 0–2 °С. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: 0–10% EtOAc в петролейном эфире), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости (23,3 г, неочищенная). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,58–5,69 (м, 1 Н), 4,13 (кд, *J* = 7,1, 4,9 Гц, 2 Н), 2,62 (к, *J* = 7,5 Гц, 1 Н), 2,09–2,20 (м, 3 Н), 1,86 (д, *J* = 1,2 Гц, 1 Н), 1,24–1,28 (м, 3 Н), 1,01–1,09 (м, 3 Н) ч/млн.

[0416] Стадия В. 3-метилпент-2-ен-1-ол.

[0417] К толуольному раствору (1 М) DIBAL-H (118 мл, 118 ммоль) при -78 °С по каплям добавляли толуольный раствор (40 мл) этил-3-метилпент-2-еноата (20 г, неочищенного) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры и медленно выливали в насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч и фильтровали через короткий слой Celite®. Слой промывали DCM/EtOAc (об./об., 3/1) и фильтрат экстрагировали DCM. Органический экстракт отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: 0–100% DCM в петролейном эфире, затем 0–30% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (7 г, выход за две стадии: 57%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,35–5,46 (м, 1 Н), 4,11–4,21 (м, 2 Н), 2,02–2,13 (м, 2 Н), 1,67–1,76 (м, 3 Н), 0,98–1,06 (м, 3 Н) ч/млн.

[0418] Стадия С. 3-метилпент-2-еналь.

[0419] К раствору 3-метилпент-2-ен-1-ола (2 г, 20,0 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли периодинан Десса — Мартина (10 г, 24,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали через короткий слой Celite®. Фильтрующий слой промывали DCM. Объединенный фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при температуре 0–2 °С. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: DCM) с получением указанного в заголовке соединения в

виде бесцветной жидкости (1,5 г, выход: 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,91–10,04 (м, 1 H), 5,78–5,90 (м, 1 H), 2,58 (к, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 2,23 (д, $J = 7,3$ Гц, 1 H), 2,16 (с, 2 H), 1,96 (д, $J = 1,1$ Гц, 1 H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 1,09 (т, $J = 7,4$ Гц, 2 H) ч/млн.

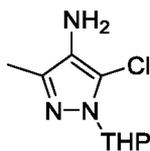
[0420] Стадия D. N-(2-хлор-6-фторфенил)-3-метилпент-2-ен-1-имин.

5 **[0421]** К раствору 2-хлор-6-фторанилина (1,2 г, 8,2 ммоль) и 3-метилпент-2-енала (0,97 г, 9,9 ммоль) в DCM (18 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли триэтиламин (4,6 мл, 33 ммоль) с последующим добавлением по каплям TiCl_4 (5 мл, 5 ммоль) в растворе DCM (1 M). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Смесь становилась мутной и ее фильтровали через слой Celite®. Фильтрующий слой промывали EtOAc. Объединенный фильтрат разводили DCM и водой. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаточный продукт очищали
15 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–5% DCM в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (1,3 г, выход: 70%).

[0422] Стадия E. 2-хлор-6-фтор-N-(3-метилпент-2-ен-1-ил)анилин.

20 **[0423]** К раствору N-(2-хлор-6-фторфенил)-3-метилпент-2-ен-1-имина (1,3 г, 5,76 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH_4 (218 мг, 5,8 ммоль) и через 1 ч. добавляли другую партию NaBH_4 (218 мг, 5,8 ммоль). Всего добавляли NaBH_4 в количестве 1,1 г, 29 ммоль. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а затем разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 ,
25 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали комбинированной колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 0–5% DCM в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (430 мг, выход: 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,95 - 7,02 (м, 1 H), 6,84 (ддд, $J = 12,2, 8,3, 1,3$ Гц, 1 H), 6,52–6,63 (м, 1 H), 5,17–5,28 (м, 1 H), 3,85 (д, $J = 5,6$ Гц, 2 H), 3,73 (с, 1 H), 1,91–2,07
30 (м, 2 H), 1,58–1,68 (м, 3 H), 0,89–0,96 (м, 3 H).

Промежуточное соединение 7: 5-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-4-амин.



[0424] Стадия А. 5-хлор-3-метил-4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол.

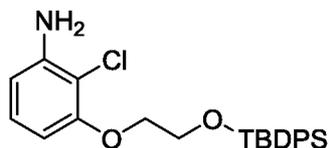
[0425] К раствору 3-метил-4-нитропиразола (2 г, 15,7 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли DHP (2 г, 23,6 ммоль) и TsOH·H₂O (150 мг, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли Et₃N (0,4 мл) и смесь промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в THF (45 мл) и температуру снижали до -78 °С. К смеси в атмосфере азота добавляли раствор LiHMDS в THF (1 М) (10,6 мл, 13,8 ммоль). Через 45 минут при -78 °С по каплям добавляли раствор гексахлорэтана (8,9 г, 37,8 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,8 г, выход: 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,52 (дд, J = 10,0, 2,7 Гц, 1 H), 4,07 - 4,15 (м, 1 H), 3,70 (тд, J = 11,3, 2,8 Гц, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,37–2,47 (м, 1 H), 2,11–2,19 (м, 1 H), 1,86–1,90 (м, 1 H), 1,72–1,75 (м, 1 H), 1,64 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 1 H) ч/млн.

[0426] Стадия В. 5-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-амин.

[0427] К раствору 5-хлор-3-метил-4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-приазола (100 мг, 0,4 ммоль) в MeOH/THF/H₂O (об./об./об., 1/1/1, 3 мл) добавляли порошок железа (114 мг, 2,0 ммоль) и NH₄Cl (109 мг, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite®. Фильтрующий слой промывали EtOAc. Объединенный фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в

заголовке соединения в виде желтого масла (70 мг, выход: 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{14}ClN_3O$, — 215,1; полученное значение m/z 216,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8: 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этокси)-2-хлоранилин.



[0428] Стадия А. Трет-бутил(2-(2-хлор-3-нитрофенокси)этокси)дифенилсилан.

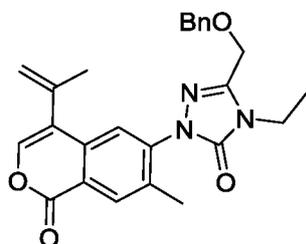
[0429] К смеси 2-хлор-3-нитрофенола (200 мг, 1,2 ммоль), 2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этан-1-ола (554 мг, 1,8 ммоль) и PPh_3 (453 мг, 1,7 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DEAD (281 мг, 1,61 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали $EtOAc$. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–10% $EtOAc$ в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (240 мг, выход: 46%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (дд, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 4 Н), 7,35–7,49 (м, 7 Н), 7,30 (т, $J = 8,2$ Гц, 1 Н), 7,12 (дд, $J = 8,3, 1,2$ Гц, 1 Н), 4,20–4,25 (м, 2 Н), 4,06 (т, $J = 4,9$ Гц, 2 Н), 1,06 (с, 9 Н) ч/млн.

[0430] Стадия В. 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этокси)-2-хлоранилин.

[0431] К смеси трет-бутил (2-(2-хлор-3-нитрофенокси)этокси)дифенилсилана (220 мг, 0,5 ммоль), NH_4Cl (258 мг, 4,8 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли порошок железа (269 мг, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили $EtOAc$ и фильтровали через слой Celite[®]. Слой Celite[®] промывали $EtOAc$. Объединенный фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–11% $EtOAc$ в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (192 мг, выход: 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}ClNO_2Si$, — 425,2; Полученное значение m/z : 426,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (дд, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 4 Н), 7,35–7,48 (м, 6 Н), 6,97 (т, $J = 8,1$ Гц, 1 Н), 6,42 (дд, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1 Н),

6,33 (дд, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1 Н), 4,13–4,17 (м, 2 Н), 4,07–4,13 (м, 2 Н), 4,01–4,06 (м, 2 Н), 1,06 (с, 9 Н) ч/млн.

Промежуточное соединение 9: 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-метил-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-изохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.



[0432] Стадия А. Трет-бутил 2-бром-4-фтор-5-метилбензоат.

[0433] К раствору 2-бром-4-фтор-5-метилбензойной кислоты (1 г, 4,3 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,9 г, 8,6 ммоль) с последующим добавлением DMAP (262 мг, 2,1 ммоль). Реакционная смесь окрашивалась в оранжевый цвет, ее перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при 50 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и затем промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: 0–3% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (900 мг, выход: 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (д, $J = 8,1$ Гц, 1 Н), 7,24 (д, $J = 4,6$ Гц, 1 Н), 2,22 (д, $J = 1,5$ Гц, 3 Н), 1,58 (с, 9 Н) ч/млн.

[0434] Стадия В. Трет-бутил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-метилбензоат.

[0435] Смесь трет-бутил-2-бром-4-фтор-5-метилбензоата (750 мг, 2,6 ммоль), 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она (800 мг, 3,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,7 г, 5,2 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного насыщенного раствора NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии (SiO_2 , элюент: 0–22% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди (1 г, выход: 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$, — 501,1; полученное значение m/z 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,64 (д, $J = 6,1$ Гц, 2 Н), 7,33–

7,43 (м, 5 Н), 4,61 (с, 2 Н), 4,50 (с, 2 Н), 3,85 (к, $J = 7,3$ Гц, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 1,62 (с, 9 Н), 1,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 Н) ч/млн.

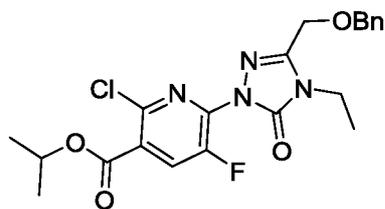
[0436] Стадия С. 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-метилбензойная кислота.

5 **[0437]** К смеси *трет*-бутил-4-(3-((бензилокси) метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-метилбензоата (500 мг, 0,90 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли DCM и медленно добавляли петролейный эфир. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.
10 Смесь фильтровали и осадок промывали петролейным эфиром. Твердое вещество собирали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (360 мг, выход: 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}BrN_3O_4$, — 445,1; полученное значение m/z 446,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (с, 1 Н), 7,70 (с, 1 Н), 7,29–7,41 (м, 5 Н), 4,59 (с, 2 Н), 4,56 (с, 2 Н), 3,74
15 (к, $J = 7,0$ Гц, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 Н) ч/млн.

[0438] Стадия D. 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-метил-1-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-изохroman-6-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

[0439] К смеси 4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-метилбензойной кислоты (560 мг, 1,26 ммоль), 3-метилбута-1,2-диен-1-илацетата (промежуточное соединение 12, 1,58 г, 12,5 ммоль), AcOK (369 мг, 3,76 ммоль) и TBAV (809 мг, 2,51 ммоль) в DMF (3,9 мл) в атмосфере азота добавляли Pd(OAc) $_2$ (141 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (410 мг, выход: 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{25}N_3O_4$, —
20 431,2; полученное значение m/z 432,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 8,28 (с, 1 Н), 7,59 (с, 1 Н), 7,31–7,46 (м, 5 Н), 7,17 (с, 1 Н), 5,30–5,37 (м, 1 Н), 5,15 (с, 1 Н), 4,63 (с, 2 Н), 4,52 (с, 2 Н), 3,87 (к, $J = 7,1$ Гц, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,10 (с, 3 Н), 1,38 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 Н) ч/млн.
25
30

Промежуточное соединение 10: изопропил 6-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-хлор-5-фторникотинат.



[0440] Стадия А. 2,6-дихлор-5-фторникотиноилхлорид.

5 **[0441]** К раствору 2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты (20 г, 95 ммоль) в THF (200 мл) по каплям добавляли $(\text{COCl})_2$ (12,7 г, 10,0 ммоль) и DMF (69,6 мг, 0,952 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин., затем нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (21,7 г, неочищенный) в
10 виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

[0442] Стадия В. Изопропил-2,6-дихлор-5-фторникотинат.

[0443] К смеси пропан-2-ола (8,56 г, 142 ммоль, 10,9 мл) и пиридина (9,02 г, 114 ммоль) в THF (200 мл) добавляли раствор 2,6-дихлор-5-фторникотиноилхлорида (21,7 г, 96,0 ммоль) в THF (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч.
15 Смесь выливали в воду (300 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1/1 до 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (21 г, выход 86,82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{FNO}_2$, —
20 250,1; полученное значение m/z : 252,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97–7,95 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,32–5,25 (м, 1H), 1,58–1,39 (м, 6H) ч/млн.

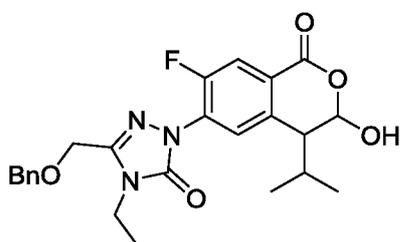
[0444] Стадия С. Изопропил 6-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-хлор-5-фторникотинат.

[0445] К смеси изопропил 2,6-дихлор-5-фторникотината (4 г, 15,87 ммоль) в DMSO
25 (40 мл) добавляли 3-((бензилокси)метил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (3,89 г, 16,66 ммоль) и K_2CO_3 (3,29 г, 23,80 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходный материал израсходован и нужный продукт обнаружен. Смесь разводили H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл),
30 сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1/0 до 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, выход 79,86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, — 448,1; полученное значение m/z 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ZVH (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,43–7,31 (м, 5H), 5,30 (тд, $J = 6,3, 12,5$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,85 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,41 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H), 1,37–1,31 (м, 3H) ч/млн.

Промежуточное соединение 11: 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-3-гидрокси-4-изопропил-1-оксоизохroman-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он.

10



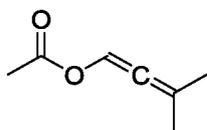
[0446] Стадия А. Метил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-фторбензоат.

[0447] В колбу, содержащую метил-2-бром-4,5-дифторбензоат (100,0 г, 398 ммоль), 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 1, 113,5 г, 508 ммоль) и K_2CO_3 (100,0 г, 724 ммоль), добавляли безводный DMF (1000 мл). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 50 °С в течение 16 ч, а затем добавляли дополнительное количество 5-((бензилокси) метил)-4-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (11 г, 51 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 50 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли воду (1000 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрацией и высушивали с получением неочищенного продукта (190 г). Продукт перемешивали в DMF (500 мл) в течение 30 мин, затем добавляли воду (500 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрацией и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (180 г, выход: 90%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 7,44–7,27 (м, 5 H), 4,60 (с, 2 H), 4,50 (с, 2 H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 H) ч/млн.

[0448] Стадия В. 5-((бензилокси) метил)-4-этил-2-(7-фтор-3-гидрокси-4-изопропил-1-оксоизохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

[0449] К смеси метил-4-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бром-5-фторбензоата (30г, 65,9 ммоль), Хантphos (4,02 г, 6,6 ммоль),
 5 [Pd(аллил)Cl]₂(1,38 г, 3,77 ммоль), Cs₂CO₃ (42,6 г, 130 ммоль) в диметилацетамиде (300 мл) медленно добавляли 3-метилбутаналь (41,4 мл, 386 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 80 °С в течение 22 ч. Смесь фильтровали и гасили водным раствором NH₄Cl до достижения значения pH 7–8. Смесь экстрагировали этилацетатом (2000 мл x 2 раза). Объединенные органические экстракты
 10 концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование: 1–33% этилацетат в петролейном эфире), получая указанное в заголовке соединение в виде масла (61,7 г, выход: 56%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,44–7,28 (м, 5H), 5,92 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,37 (уш. с, 1H), 3,85 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 1,92 (септ, J = 6,8
 15 Гц, 1H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,8 Гц, 3H) ч/млн.

Промежуточное соединение 12: 3-метилбута-1,2-диен-1-ил ацетат.



[0450] Стадия А. 2-метилбут-3-ин-2-ил ацетат.

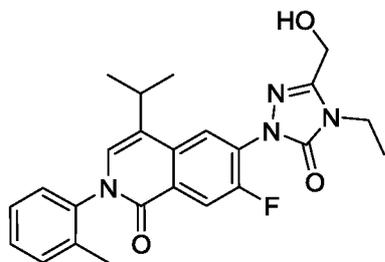
20 **[0451]** К смеси Mg(ClO₄)₂ (796 мг, 3,6 ммоль) в уксусном ангидриде (38 г, 371 ммоль) при 0 °С по каплям добавляли 2-метил-3-бутин-2-ол (30 г, 357 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили DCM, затем промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ и
 25 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 0 °С. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (35,8 г, выход: 80%).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,54 (с, 1 H), 2,03 (с, 3 H), 1,67 (с, 6 H) ч/млн.

30 **[0452]** Стадия В. 3-метилбута-1,2-диен-1-ил ацетат.

[0453] К раствору 2-метилбут-3-ин-2-ил ацетата (2,5 г, 20 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли AgBF₄ (117 мг, 0,6 ммоль) в атмосфере азота. Полученный бесцветный

раствор перемешивали в атмосфере азота при 35 °С в течение 2 ч, пока смесь не превращалась в черный раствор. Смесь промывали водным раствором аммиака (10%). Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток
 5 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0–3% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (650 мг, выход: 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (дт, *J* = 4,1, 2,0 Гц, 1 H), 2,11 (с, 3 H), 1,81 (д, *J* = 2,0 Гц, 6 H) ч/млн.

10 Пример 22 из РСТ/IB2020/053601 (опубликованный как WO2020/212897 от 22 октября 2020 г.) раскрывает 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он (соединение 22).



15 **[0454]** Стадия А. 6-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он.

[0455] К смеси 5-((бензилокси)метил)-4-этил-2-(7-фтор-3-гидрокси-4-изопропил-1-оксоизохроман-6-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (промежуточное соединение 11, 56 г, 123 ммоль) в AcOH (160 мл) добавляли о-толуидин (14,8 г, 138 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали и
 20 доводили pH до 7–8 водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (160 мл x 2). Объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии (SiO₂, 0–20% этилацетата в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (32,5 г, выход: 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₃₁H₃₁FN₄O₃, — 526,2; полученное значение m/z 527,4 [M+H]⁺. ¹H
 25 ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, *J* = 10,9 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,44–7,27 (м, 9H), 6,84 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,89 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,23 (септ, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,39 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,31 (дд, *J* = 6,8, 2,1 Гц, 6H) ч/млн.

[0456] Стадия В. 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он.

[0457] К перемешиваемому раствору 6-(3-((бензилокси)метил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил) изохинолин-1(2H)-она (26,5g, 50,3 ммоль) в DCM (230 мл) при -78 °С добавляли раствор BCl_3 в DCM (1 M) (290 мл, 290 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 ч. Реакцию гасили MeOH (100 мл) при температуре от -78 оС до -20 оС. Смесь разделяли между водой и DCM. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (110 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в получении неочищенного продукта (27,5 г).
10 Продукт растирали с метилэтилкетон (82 мл) и гептаном (290 мл) с получением чистого продукта (17,5 г), который повторно кристаллизовали в этаноле и воде с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 г, выход: 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$, — 436,2; полученное значение m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (д, $J = 11,2$, 1 H), 8,08 (д, $J = 6,8$, 1 H), 7,39–7,33 (м, 3 H), 7,28 (с, 1 H), 6,85 (с, 1 H), 4,69 (уш. с, 2 H), 3,94 (к, $J = 7,11$ Гц, 2 H), 3,27 (тд, $J = 13,66$, 6,82 Гц, 1 H), 2,32 (уш. с, 1 H), 2,17 (с, 3 H), 1,45 (т, $J = 7,11$ Гц, 3 H), 1,32 (дд, $J = 6,82$, 1,83 Гц, 6 H) ч/млн.

[0458] Следует отметить, что соединения формулы (Z), описанные в данном документе, описаны в документе PCT/IB2020/053601 (который опубликован как WO 2020/212897
20 22 октября 2020 г.), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[0459] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH.

[0460] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент.

[0461] Согласно вариантам осуществления гипометилирующий агент представляет собой азациитидин, децитабин или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

[0462] Согласно конкретным вариантам осуществления гипометилирующий агент представляет собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0463] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0464] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0465] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0466] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0467] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0468] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0469] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

- [0470] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 5 [0471] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 10 [0472] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- [0473] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 15 [0474] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- [0475] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 20 [0476] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 25 [0477] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- [0478] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и азацитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 30 [0479] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент,

представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

5 [0480] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

10 [0481] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0482] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

15 [0483] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

20 [0484] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

25 [0485] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

30 [0486] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой децитабин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0487] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой интеркалирующий ДНК агент.

[0488] Согласно вариантам осуществления интеркалирующий ДНК агент представляет собой антрациклин.

5 [0489] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

10 [0490] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

[0491] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A1 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

15 [0492] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A2 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

[0493] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A3 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

20 [0494] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-a или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

25 [0495] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-b или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

[0496] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой антрациклин.

30 [0497] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой аналог пиримидина.

[0498] Согласно вариантам осуществления аналог пиримидина представляет собой цитарабин.

5 [0499] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

10 [0500] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

[0501] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A1 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

15 [0502] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A2 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

[0503] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A3 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

20 [0504] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-a или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

25 [0505] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-b или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

[0506] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой цитарабин.

30 [0507] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой аналог пурина.

[0508] Согласно вариантам осуществления аналог пурина представляет собой флударабин.

5 [0509] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

10 [0510] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

[0511] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A1 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

15 [0512] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A2 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

[0513] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A3 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

20 [0514] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-a или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

25 [0515] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-b или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

[0516] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой флударабин.

30 [0517] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор IDH.

[0518] В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDH представляет собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы-1 (например, ивосидениб).

[0519] Согласно вариантам осуществления ингибитор IDH представляет собой ивосидениб.

5 [0520] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

10 [0521] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

15 [0522] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A1 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

[0523] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A2 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

20 [0524] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A3 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

[0525] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-a или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

25 [0526] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-b или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

30 [0527] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ивосидениб.

[0528] В некоторых вариантах осуществления IDH представляет собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы-2 (например, энаседениб).

[0529] Согласно вариантам осуществления ингибитор IDH представляет собой энаседениб.

[0530] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

5 **[0531]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

10 **[0532]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

[0533] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

15 **[0534]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

20 **[0535]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

[0536] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

25 **[0537]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой энаседениб.

30 **[0538]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент.

[0539] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент,

причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент, а именно ингибитор PD-1.

5 [0540] Согласно вариантам осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой ниволумаб, атезолизумаб, пембролизумаб, талидомид, леналидомид, помалидомид, бациллу Кальмета — Герена (БЦЖ) или левамизол.

[0541] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

10 [0542] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

15 [0543] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A1 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

[0544] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A2 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

20 [0545] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A3 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

25 [0546] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-a или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

[0547] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4-b или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

30 [0548] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение A4 и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ниволумаб.

[0549] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

5 [0550] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

[0551] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

10 [0552] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

[0553] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

[0554] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

20 [0555] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

[0556] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой атезолизумаб.

25 [0557] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

30 [0558] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

[0559] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

5 [0560] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

[0561] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

10 [0562] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

[0563] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

[0564] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой пембролизумаб.

20 [0565] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

[0566] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

[0567] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

30 [0568] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

[0569] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

5 [0570] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

[0571] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

10 [0572] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой талидомид.

[0573] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

15 [0574] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

20 [0575] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

[0576] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

[0577] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

30 [0578] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

[0579] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

5 [0580] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой леналидомид.

10 [0581] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

[0582] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A**, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

15 [0583] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

20 [0584] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

[0585] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

25 [0586] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

[0587] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

30 [0588] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой помалидомид.

[0589] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

5 [0590] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

[0591] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

10 [0592] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

[0593] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

15 [0594] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

20 [0595] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

[0596] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой БЦЖ.

25 [0597] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

30 [0598] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

[0599] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

[0600] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

5 [0601] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

[0602] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

10 [0603] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

[0604] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой левамизол.

15 [0605] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор DHODH.

20 [0606] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор DHODH, как описано в данном документе.

[0607] Согласно вариантам осуществления ингибитор DHODH представляет собой соединение формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.

30 [0608] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.

- 5 [0609] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A**, его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- [0610] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- 10 [0611] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- [0612] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, 15 включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- [0613] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a**, его сольват и по меньшей мере один другой 20 терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- [0614] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b**, его гидрат и по меньшей мере один другой 25 терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- [0615] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват или стереоизомер.
- 30 [0616] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или

N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0617] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A**, его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0618] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0619] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0620] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0621] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0622] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0623] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор DHODH, являющийся соединением **22**, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он).

[0624] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы.

[0625] Согласно вариантам осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор серин- и/или тирозинкиназы.

[0626] Согласно вариантам осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор FLT3 и/или ВТК.

[0627] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор FLT3.

[0628] Согласно вариантам осуществления ингибитор FLT3 представляет собой сорафениб, сунитиниб, мидостатурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), тандутиниб (MLN518), квизартиниб (AC220), гилтеритиниб (ASP2215) или KW-2449.

[0629] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

[0630] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

5 **[0631]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

[0632] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент,
10 представляющий собой сорафениб.

[0633] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

[0634] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия,
15 включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

[0635] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

20 **[0636]** В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сорафениб.

[0637] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент,
25 представляющий собой сунитиниб.

[0638] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
30

[0639] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.

- [0640] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
- 5 [0641] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
- [0642] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
- 10 [0643] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
- [0644] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой сунитиниб.
- 15 [0645] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.
- 20 [0646] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.
- [0647] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.
- 25 [0648] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.
- 30 [0649] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.

[0650] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.

5 [0651] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.

[0652] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой мидостаурин.

10 [0653] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

15 [0654] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

20 [0655] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

[0656] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

25 [0657] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

[0658] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

30 [0659] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

[0660] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой лестауртиниб.

5 [0661] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

10 [0662] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

[0663] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

15 [0664] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

20 [0665] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

[0666] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

25 [0667] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

[0668] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой тандутиниб.

30 [0669] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

[0670] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

5 [0671] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

[0672] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

10 [0673] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

[0674] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

[0675] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

20 [0676] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой AC220.

[0677] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

[0678] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

30 [0679] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

[0680] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

[0681] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

5 [0682] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

[0683] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

10 [0684] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ASP2215.

[0685] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449. В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

20 [0686] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

[0687] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

25 [0688] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

[0689] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

30 [0690] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

[0691] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой KW-2449.

5 [0692] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор ВТК.

10 [0693] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

15 [0694] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

[0695] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

20 [0696] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

[0697] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

25 [0698] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

30 [0699] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор ВТК.

[0700] Согласно вариантам осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.

[0701] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

5 [0702] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

[0703] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

10 [0704] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

15 [0705] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

[0706] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

20 [0707] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

[0708] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ибрутиниб.

25 [0709] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор CD20.

30 [0710] Согласно вариантам осуществления ингибитор CD20 представляет собой антитело к CD20, в частности обинутузумаб (GA101).

[0711] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и

по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

5 [0712] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

[0713] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

10 [0714] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

[0715] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

15 [0716] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

20 [0717] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой ингибитор CD20.

[0718] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

25 [0719] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

30 [0720] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A1** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

[0721] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A2** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

[0722] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A3** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

5 [0723] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-a** или его сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

[0724] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4-b** или его гидрат и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

10 [0725] В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, включающая соединение **A4** и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой GA101.

[0726] Считается, что все возможные комбинации указанных выше вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения.

15 [0727] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения субъекта, у которого диагностировано гематопозитическое расстройство. Настоящее изобретение относится, например, к новым способам, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL, как описано в данном документе; и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного
20 другого терапевтического агента.

[0728] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту перорально.

25 [0729] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг.

30 [0730] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 2,5 мг/кг до около 25 мг/кг.

[0731] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 7,5 мг/кг до около 12,5 мг/кг.

5 [0732] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 8 мг/кг до около 10 мг/кг.

10 [0733] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в дозе от около 0,1 мг до около 5 мг.

[0734] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой терапевтический агент вводят субъекту перорально.

15 [0735] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой агент вводят перорально в дозе от около 1 мг до около 500 мг.

[0736] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой терапевтический агент вводят субъекту внутривенно или подкожно.

20 [0737] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой терапевтический агент вводят субъекту внутривенно или подкожно в дозе около 10 мг/м^2 до около 250 мг/м^2 .

25 [0738] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой терапевтический агент вводят субъекту внутривенно или подкожно в дозе около 50 мг/м^2 до около 150 мг/м^2 .

30 [0739] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой терапевтический агент вводят субъекту внутривенно или подкожно в дозе около 60 мг/м^2 до около 100 мг/м^2 .

[0740] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой

терапевтический агент вводят субъекту внутривенно или подкожно в дозе около 75 мг/м².

[0741] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам лечения субъекта, у которого диагностирован рак (например, когда рак представляет собой гематопозитическое расстройство, такое как миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), лимфому из малых лейкоцитов (ЛМЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), причем способ включает введение субъекту:

терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL формулы (I) или его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и

терапевтически эффективного количества ингибитора DHODH формулы (Z) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопа, N-оксида, сольвата или стереоизомера;

например, когда ингибитор менина-MLL и ингибитор DHODH вводят в соответствии с их режимами дозирования в течение периода времени, например (i) одновременно или последовательно в любом порядке в один и тот же день (дни) в течение периода времени (например, 21 день, или 28 дней, или 3 месяца, или 6 месяцев, или 1 год и т. д.) и/или (ii) в разные дни в течение периода времени.

[0742] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам лечения субъекта, у которого диагностирован рак (например, когда рак представляет собой гематопозитическое расстройство, такое как миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), лимфому из малых лейкоцитов (ЛМЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), причем способ включает введение субъекту:

терапевтически эффективного количества ингибитора менина-MLL, который представляет собой соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение **A1**, или соединение **A2**, или соединение **A3**, или соединение **A4-a** или его сольват, или соединение **A4-b** или его гидрат, или соединение **A4**); и

терапевтически эффективного количества ингибитора DHODH, который представляет собой соединение **22** или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопический вариант или N-оксид (например, 6-(4-этил-3-

(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он);

например, когда ингибитор менина-MLL и ингибитор DHODH вводят в соответствии с их режимами дозирования в течение периода времени, например (i) 5 одновременно или последовательно в любом порядке в один и тот же день (дни) в течение периода времени (например, 21 день, или 28 дней, или 3 месяца, или 6 месяцев, или 1 год и т. д.) и/или (ii) в разные дни в течение периода времени.

[0743] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его 10 фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту ежедневно.

[0744] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту ежедневно по 15 меньшей мере 7 дней.

[0745] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой 20 терапевтический агент вводят субъекту ежедневно.

[0746] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой 25 терапевтический агент вводят субъекту ежедневно по меньшей мере 7 день.

[0747] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой 30 терапевтический агент вводят субъекту ежедневно.

[0748] Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к способам, описанным в данном документе, в которых по меньшей мере один другой 25 терапевтический агент вводят субъекту ежедневно по меньшей мере 21 день.

[0749] Оптимальные дозы для введения любого терапевтического соединения, описанного в данном документе, могут быть легко определены и будут зависеть от конкретного применяемого соединения, способа введения, концентрации препарата и 30 прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или расстройства. Кроме того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания пациента и время введения.

[0750] Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется применение большего или меньшего диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

5 **[0751]** Терапевтические соединения, описанные в данном документе, можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с любой из описанных выше схем дозирования или с помощью принятых в данной области техники композиций и схем дозирования в любых случаях, когда нуждающемуся в этом субъекту вводят терапевтические соединения, описанные в данном документе.

10 **[0752]** Терапевтические соединения, описанные в данном документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно. При введении последовательно ингибитор менина-MLL формулы (I) можно вводить первым. При одновременном введении комбинацию можно вводить как в той же, так и в другой фармацевтической композиции. Например, ингибитор менина-MLL формулы (I) можно вводить до,
15 одновременно с или после введения по меньшей мере одного другого терапевтического агента. Аналогичным образом по меньшей мере один другой терапевтический агент можно вводить до, одновременно с или после введения другого терапевтического агента. Вспомогательная терапия, т. е., когда один или два агента используют в качестве основного лечения, а другой агент используют в качестве вспомогательного
20 средства, также является вариантом осуществления настоящего изобретения.

[0753] Один вариант осуществления изобретения относится к терапевтически эффективному количеству ингибитора менина-MLL, включая соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты или любую их подгруппу, как
25 указано в любом из вариантов осуществления, для применения в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного другого терапевтического агента, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор изоцитратдегидрогеназы, иммуномодулирующий агент
30 или ингибитор дигидрооротат дигидрогеназы. В определенных вариантах осуществления вышеупомянутые терапевтически эффективные количества вводят в отдельных дозированных формах для применения в лечении субъекта, у которого диагностировано гематопоетическое расстройство.

[0754] Один вариант осуществления изобретения относится к лекарственному препарату, включающему ингибитор менина-MLL формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты или любую их подгруппу, как указано в любом из вариантов осуществления, и по меньшей мере один другой терапевтический агент, представляющий собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор изоцитратдегидрогеназы, иммуномодулирующий агент или ингибитор дигидрооротат дигидрогеназы в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении субъекта, у которого диагностировано гематопозитическое расстройство.

[0755] Следующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в пределах данного описания. Несмотря на то что пример считается обеспечивающим вариант осуществления, его не следует считать ограничивающим более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Общие схемы синтеза

Азацитидин

[0756] Азацитидин доступен в продаже.

Соединения формулы I

[0757] В данном разделе, как и во всех других разделах, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в настоящем документе.

[0758] Общие принципы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описано ниже и в конкретных примерах, и обычно их получают из исходных материалов, которые либо коммерчески доступны, либо получают посредством стандартных процессов синтеза, обычно используемых специалистами в области органической химии. Подразумевается, что следующие схемы представляют собой только иллюстративные примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

[0759] В качестве альтернативы, соединения формулы (I) также могут быть получены с использованием аналогичных протоколов реакций, как описано в общих схемах ниже, в

сочетании со стандартными процессами синтеза, обычно используемыми специалистами в данной области.

5 [0760] Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, несмотря на то, что это не всегда явно показано, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы (например, гидроксильные, амино- или карбоксильные группы), если они необходимы в конечном продукте во избежание их нежелательного участия в реакциях. Как правило, стандартные защитные группы (PG) можно использовать в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью
10 способов, известных в данной области.

[0761] Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных в схемах, может быть целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, в атмосфере газообразного N_2 .

15 [0762] Специалисту в данной области будет очевидно, что может быть необходимо охладить реакционную смесь перед проведением реакции (относится к серии манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта (-ов) химической реакции, такой как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

20 [0763] Квалифицированному специалисту будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может улучшить результат реакции. В некоторых реакциях можно использовать микроволновый нагрев вместо обычного нагрева для сокращения общего времени реакции.

[0764] Специалисту в данной области будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на приведенных ниже схемах, также может обеспечивать необходимое соединение формулы (I).

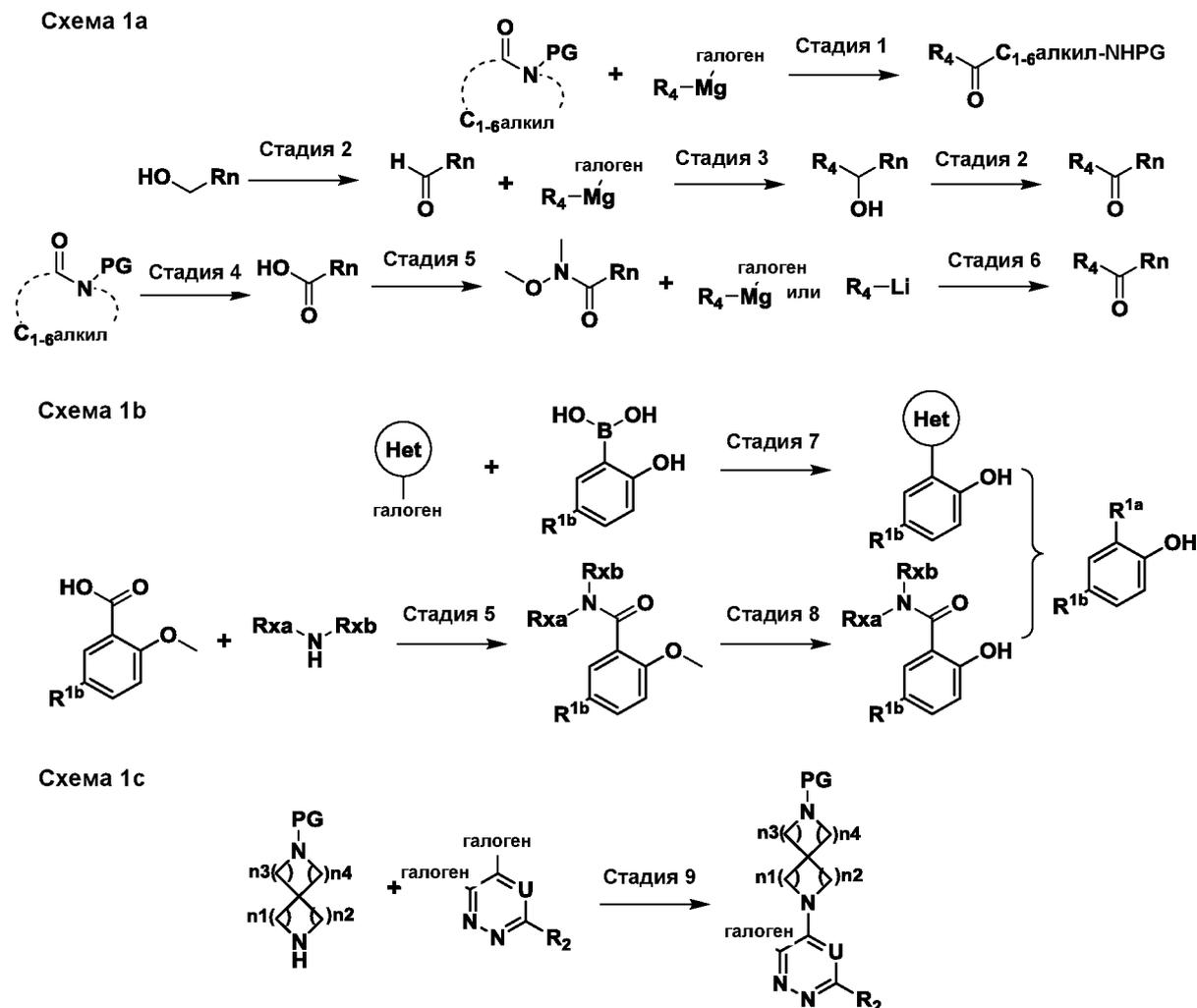
25 [0765] Специалисту в данной области будет понятно, что промежуточные и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области. Промежуточные соединения и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть выделены в свободной форме или в виде их соли или сольвата.
30 Промежуточные продукты и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы в виде смесей таутомеров и стереоизомерных форм, которые можно отделить друг от друга посредством известных в данной области процедур разделения.

[0766] Все сокращения, используемые в общих схемах формулы (I), указаны в соответствии с таблицей 1В, приведенной ниже в разделе примеров. Переменные величины определены в объеме изобретения или конкретно определены в общих схемах.

5

Часть А) Схемы 1а, 1b, 1с, 2а, 2b и 3

$R_n = C_{1-6}alkyl-NR^{8a}PG$ or $C_{1-6}alkyl-OPG$ or $C_{1-6}alkyl-C(=O)OR^{9a}$, PG=защитная группа



[0767] В схемах 1а, 1b и 1с применяют следующие условия реакции:

[0768] Стадия 1: при подходящей температуре, например, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, например TMEDA, и подходящего металлоорганического реагента, например изопропилмагния бромид, в подходящем растворителе, например THF.

[0769] Стадия 2: при подходящей температуре, такой как, например, от $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры, в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, DMP, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

15

[0770] Стадия 3: при подходящей температуре, такой как, например, от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры, в присутствии подходящего металлоорганического реагента, такого как, например, изопропилмагния бромид, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

5 [0771] Стадия 4: при подходящей температуре, такой как, например, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaOH, в подходящих растворителях, таких как, например, THF и H_2O .

10 [0772] Стадия 5: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящих реагентов амидного конденсирования, таких как, например, EDCI и HOBT, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NMM, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

[0773] Стадия 6: при подходящей температуре, такой как, например, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего металлоорганического реагента, такого как, например, изопропиллитий, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

15 [0774] Стадия 7: при подходящей температуре, такой как, например, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , в подходящих растворителях, таких как, например, 1,4-диоксан и H_2O .

20 [0775] Стадия 8: при подходящей температуре, такой как, например, от $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры, в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, VBr_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

25 [0776] Стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, в частности от $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до КТ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

Схема 2а

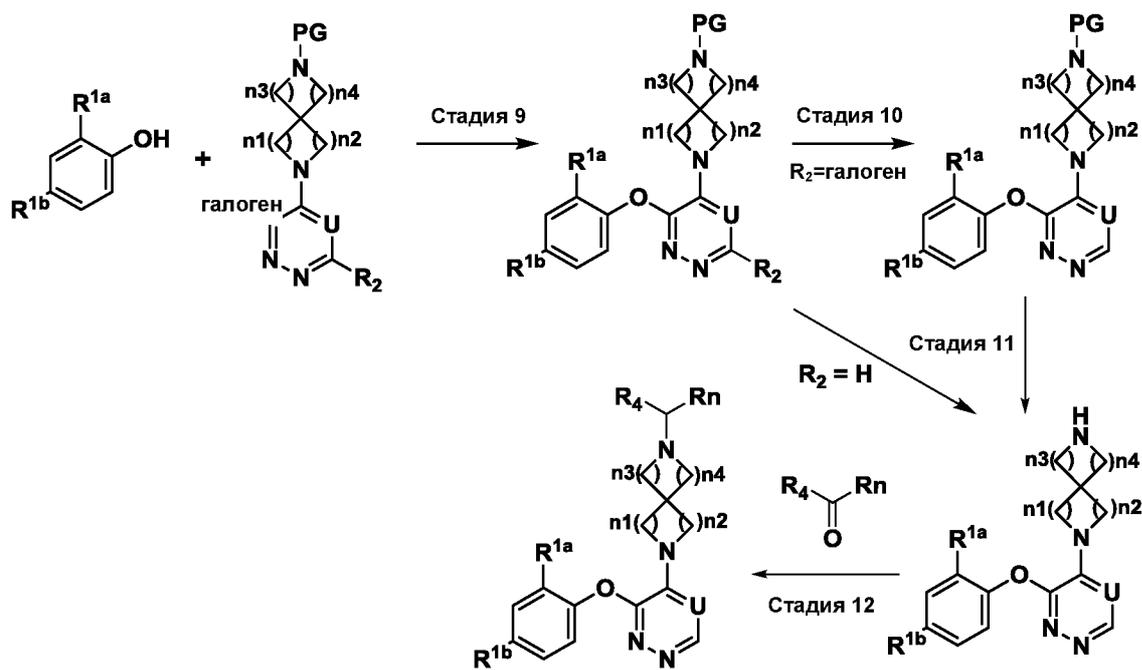
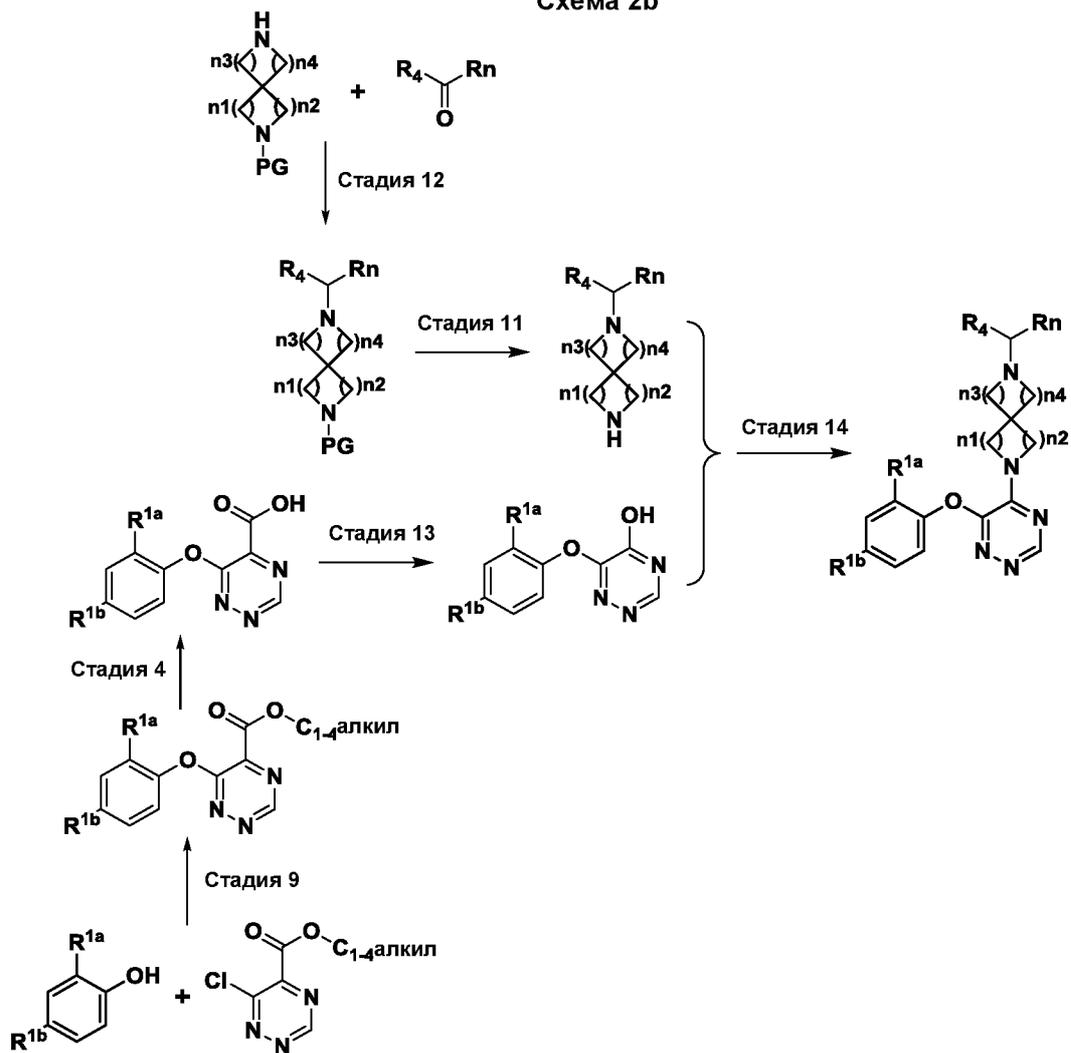


Схема 2b



[0777] В схемах 2a и 2b применяют следующие условия реакции:

[0778] Стадия 9: см. стадия 9 в схеме 1.

[0779] Стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd/C, в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, H₂, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, THF. Альтернативно, при подходящей температуре, такой как КТ, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс Pd(dppf)Cl₂·DCM, подходящего восстанавливающего агента, такого как NaBH₄, подходящего основания, такого как, например, TMEDA, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

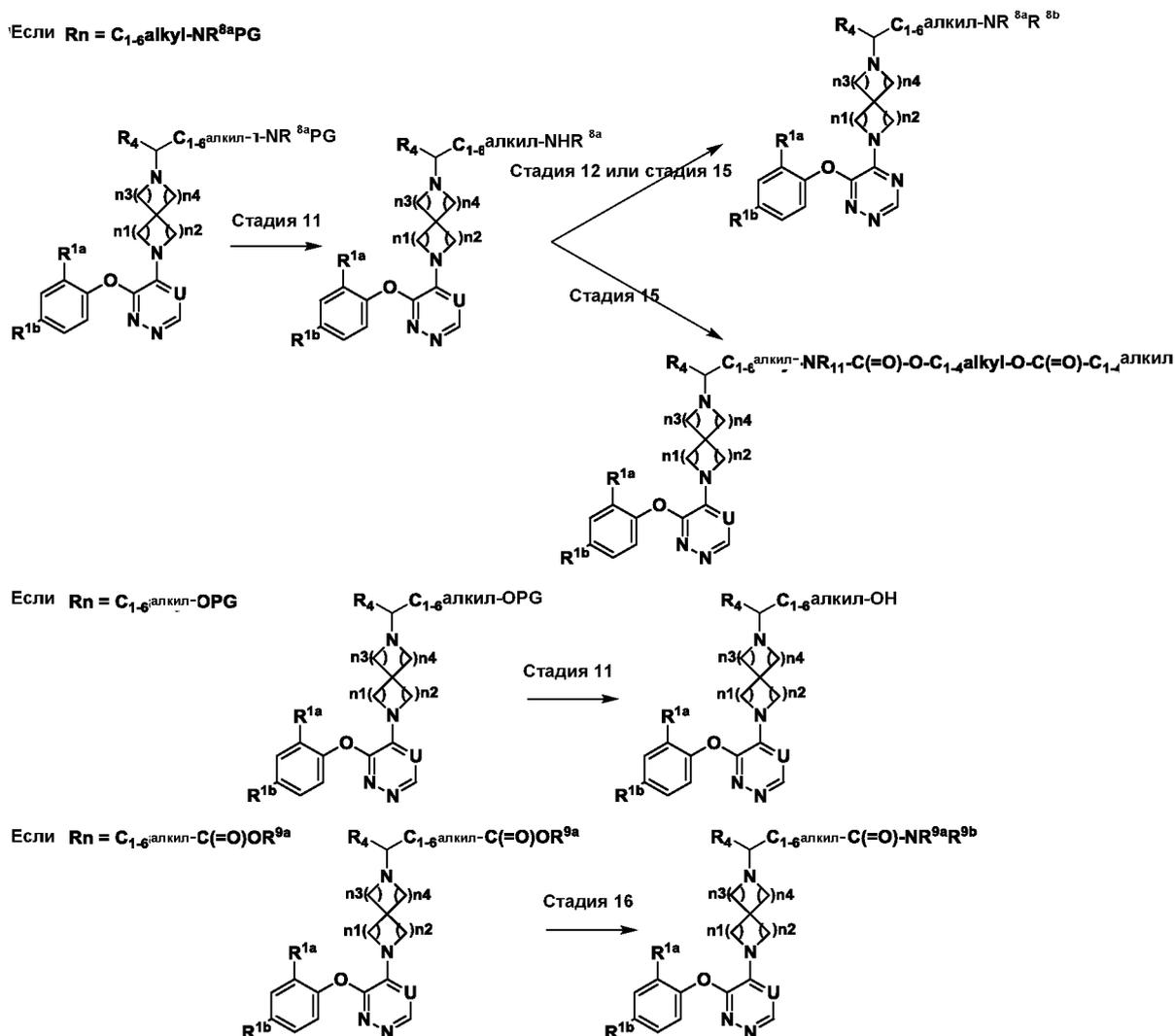
[0780] Стадия 11: для снятия защиты с N при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM; для снятия защиты с O при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, 4-метилбензолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.

[0781] Стадия 12: при подходящей температуре, такой как, например, 80 °C, необязательно в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, ZnCl₂, в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, NaBH₃CN, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.

[0782] Стадия 13: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, Ag(Phen)₂OTf, в присутствии подходящего броминирующего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион, в подходящем растворителе, таком как, например, DCE.

[0783] Стадия 14: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, оксалилхлорид, в присутствии DMF в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

Схема 3



[0784] В схеме 3 применяют следующие условия реакции:

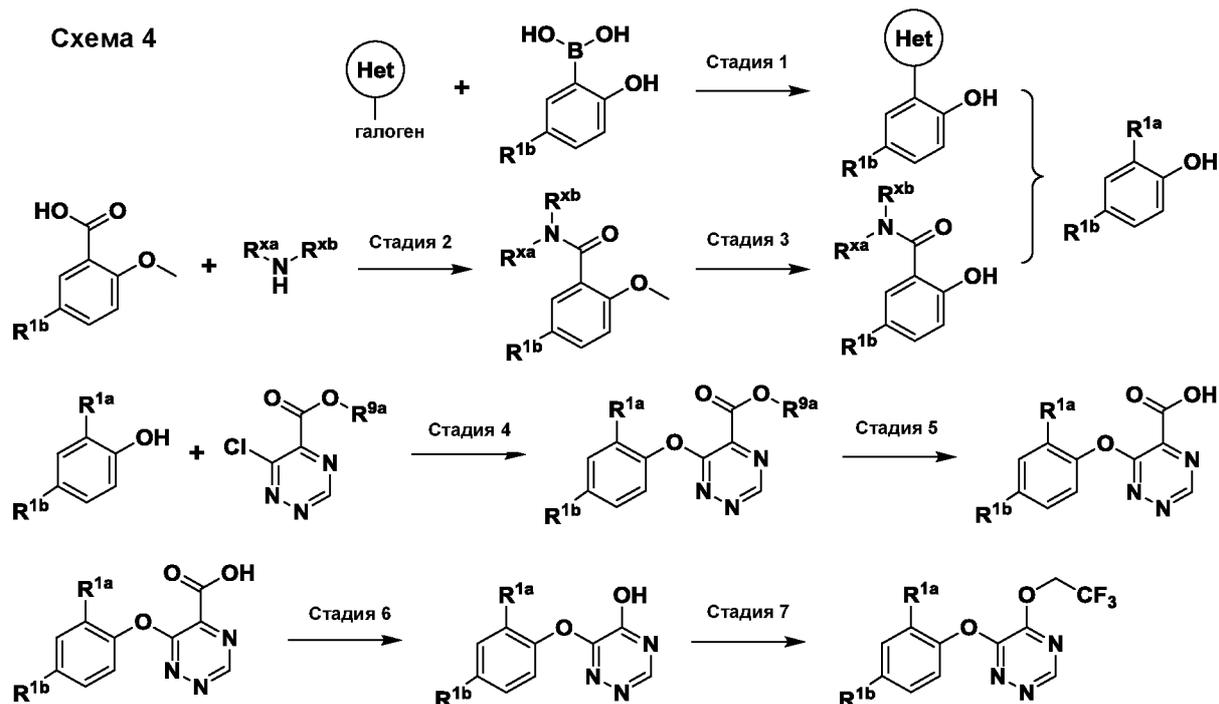
[0785] Стадии 11–12: см. стадии 11–12 в схеме 2.

[0786] Стадия 15: при подходящей температуре, такой как, например, 80 °С, в присутствии подходящего основания, такого как, например, C_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DMF.

[0787] Стадия 16: при подходящей температуре, такой как, например, 40 °С, в присутствии подходящего основания, такого как, например, аммиак, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан.

10

Часть В) Схемы 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12



[0788] В схеме 4 применяют следующие условия реакции:

[0789] Стадия 1: при подходящей температуре, такой как, например, 90 °С, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, $Pd(dppf)Cl_2$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , в подходящих растворителях, таких как, например, 1,4-диоксан и H_2O .

[0790] Стадия 2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего реагента амидного конденсирования, такого как, например, $HATU$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $DIEA$, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM .

[0791] Стадия 3: при подходящей температуре, такой как, например, от -78 °С до комнатной температуры, в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, BBr_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM .

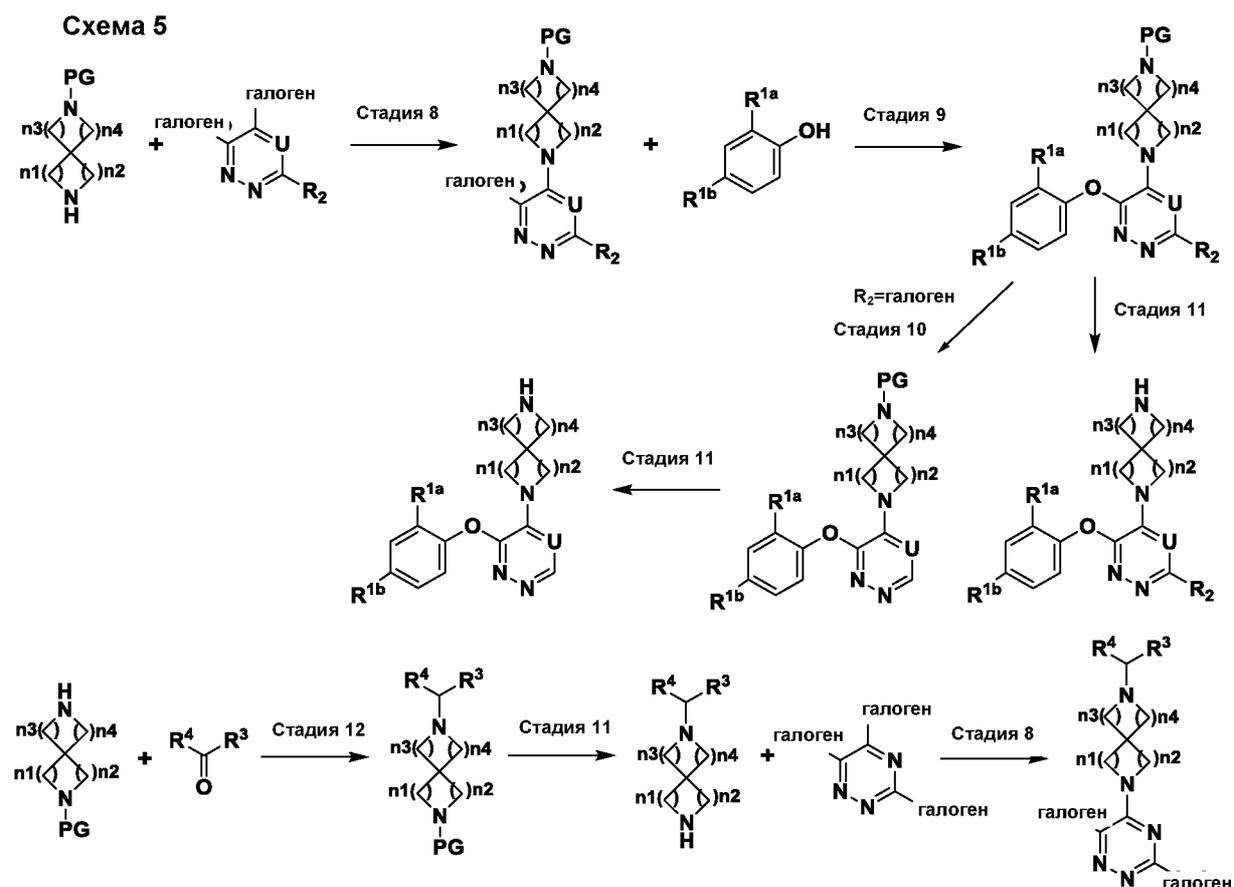
[0792] Стадия 4: при подходящей температуре, такой как, например, от -78 °С до 40 °С, в частности от 0 °С до КТ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA , DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM , THF или DMF .

[0793] Стадия 5: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $LiOH \cdot H_2O$, в подходящих растворителях, таких как, например, THF и H_2O .

[0794] Стадия 6: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, $\text{Ag}(\text{Phen})_2\text{OTf}$, в присутствии подходящего бромлирующего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион, в подходящем растворителе, таком как, например, DCE.

5

[0795] Стадия 7: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего бромлирующего реагента, такого как 1,3-дибром-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион, в присутствии 2,2,2-трифторэтан-1-ола в качестве растворителя.



10 [0796] В схеме 5 применяют следующие условия реакции:

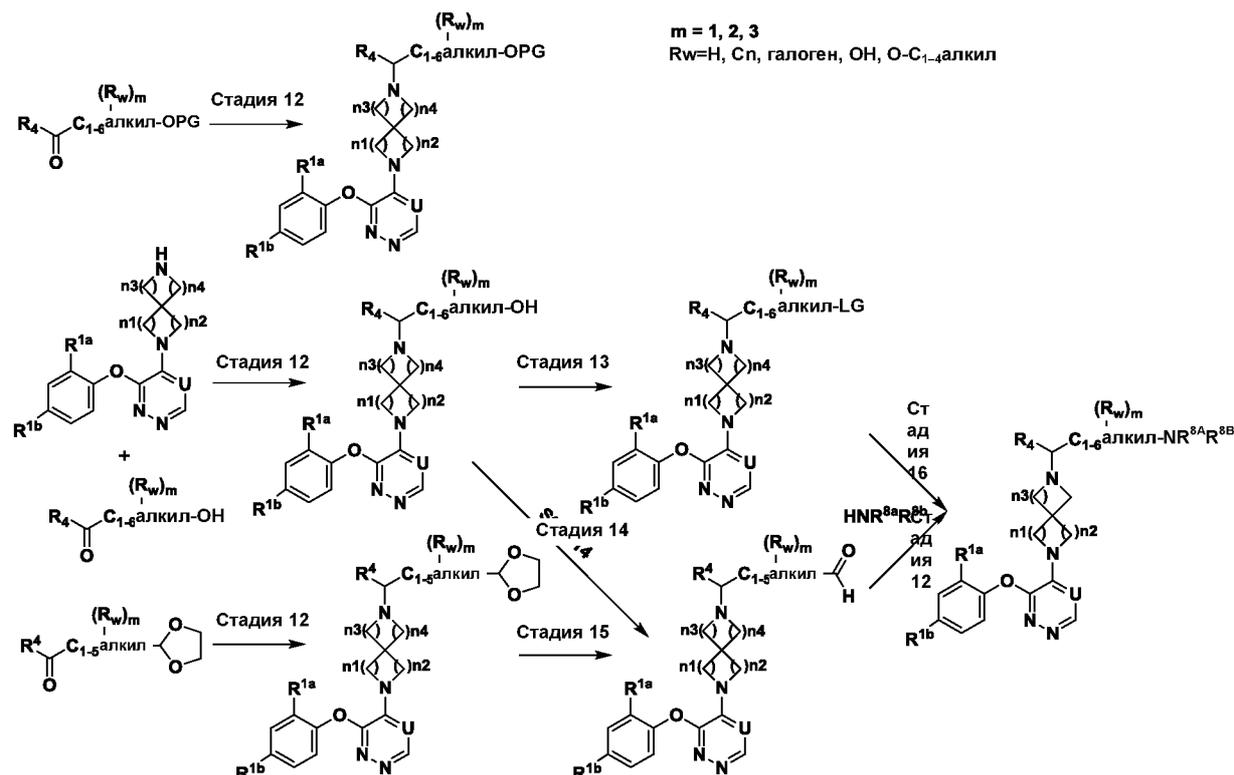
[0797] Стадия 8: при подходящей температуре, такой как, например, от $-78\text{ }^\circ\text{C}$ до $40\text{ }^\circ\text{C}$, в частности от $0\text{ }^\circ\text{C}$ до КТ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

15 [0798] Стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от $-78\text{ }^\circ\text{C}$ до $40\text{ }^\circ\text{C}$, в частности от $0\text{ }^\circ\text{C}$ до КТ, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

[0799] Стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, например, Pd/C, и подходящего основания, например TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH, в атмосфере H₂.

- 5 [0800] Стадия 11: когда PG представляет собой Вос при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

Схема 6



[0801] В схеме 6 применяют следующие условия реакции:

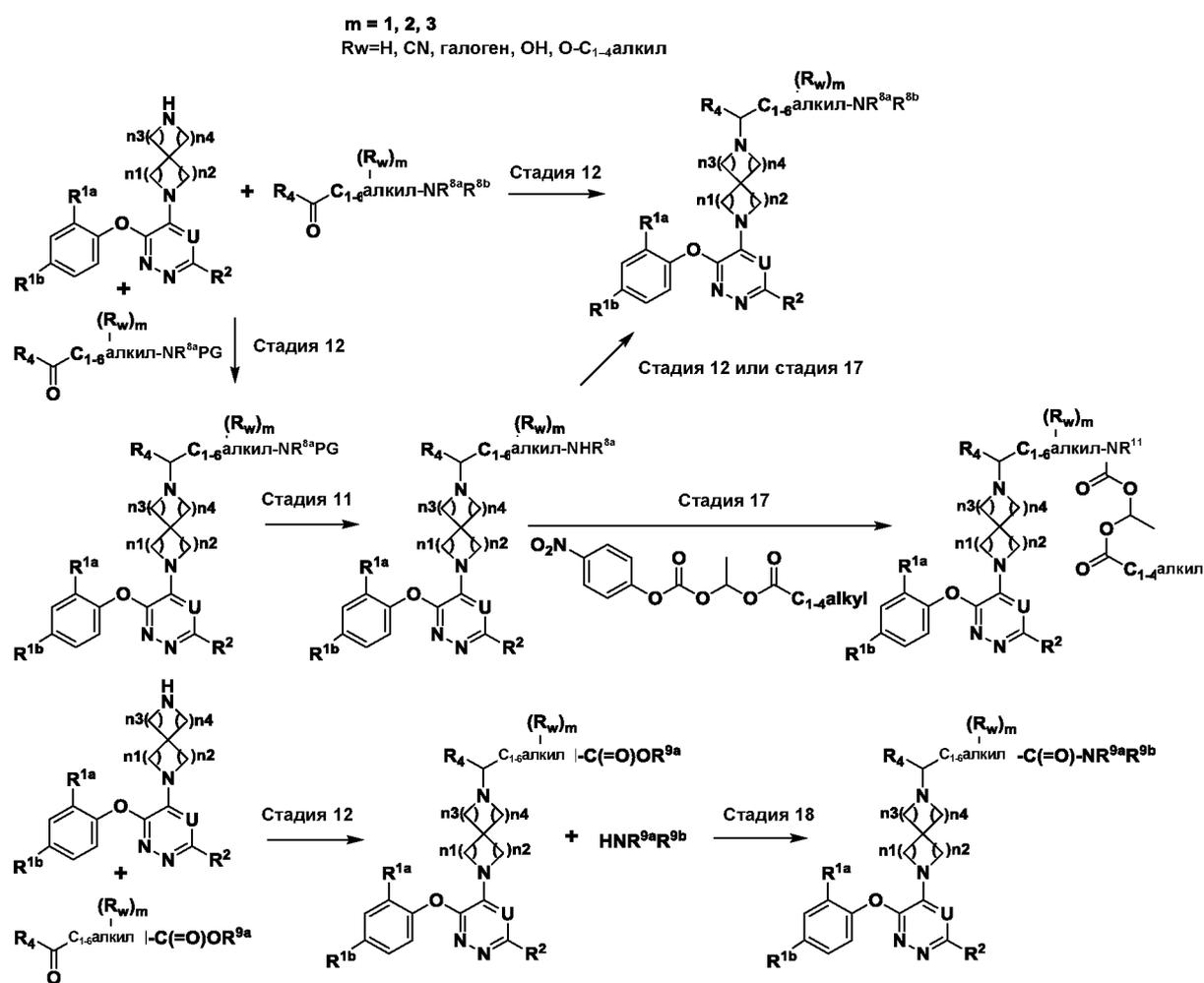
- 10 [0802] Стадия 12: условия восстановительного аминирования при подходящей температуре, такой как, например, от КТ до 80 °С, в присутствии или в отсутствие подходящей кислоты Льюиса, например, ZnCl₂, или кислоты, например AcOH, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, NaBH₃CN, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.
- 15 [0803] Стадия 13: при подходящей температуре, такой как, например, 0 °С, в присутствии подходящего электрофила, например MsCl, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

[0804] Стадия 14: при подходящей температуре, такой как, например, от 0 °С до комнатной температуры, в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, DMP, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

5 [0805] Стадия 15: при подходящей температуре, такой как, например, 50 °С, в присутствии подходящей кислоты, например HCl, в подходящем растворителе, таком как, например, ACN.

[0806] Стадия 16: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии или в отсутствие подходящего основания, как, например, ТЕА, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

Схема 7



[0807] В схеме 7 применяют следующие условия реакции:

[0808] Стадия 11: когда PG представляет собой Вос при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

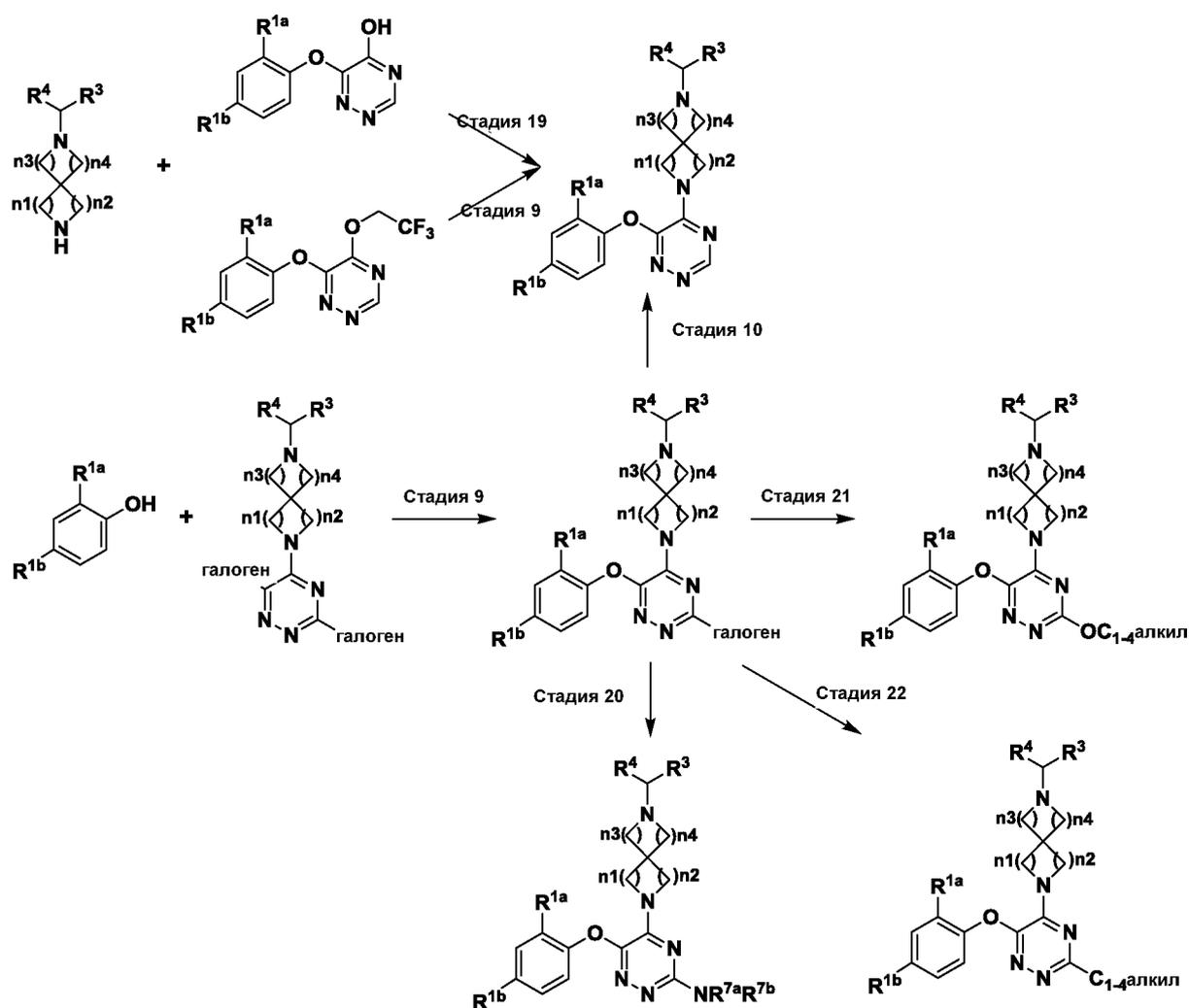
15 [0809] Стадия 12: условия восстановительного аминирования при подходящей температуре, такой как, например, от КТ до 80 °С, в присутствии или в отсутствие

подходящей кислоты Льюиса, например, $ZnCl_2$, или кислоты, например $AcOH$, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, $NaBH_3CN$, в подходящем растворителе, таком как, например, $MeOH$.

5 [0810] Стадия 17: при подходящей температуре, такой как, например, от КТ до $80\text{ }^\circ C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, $DIEA$ или Cs_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM или DMF .

[0811] Стадия 18: при подходящей температуре, такой как, например, $40\text{ }^\circ C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, аммиак, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан.

Схема 8



[0812] В схеме 8 применяют следующие условия реакции:

[0813] Стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от $-78\text{ }^\circ C$ до $40\text{ }^\circ C$, в частности от $0\text{ }^\circ C$ до КТ, в присутствии подходящего основания, такого как,

например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

5 [0814] Стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, например, Pd/C, необязательно в присутствии подходящего основания, например TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH, в атмосфере H_2 .

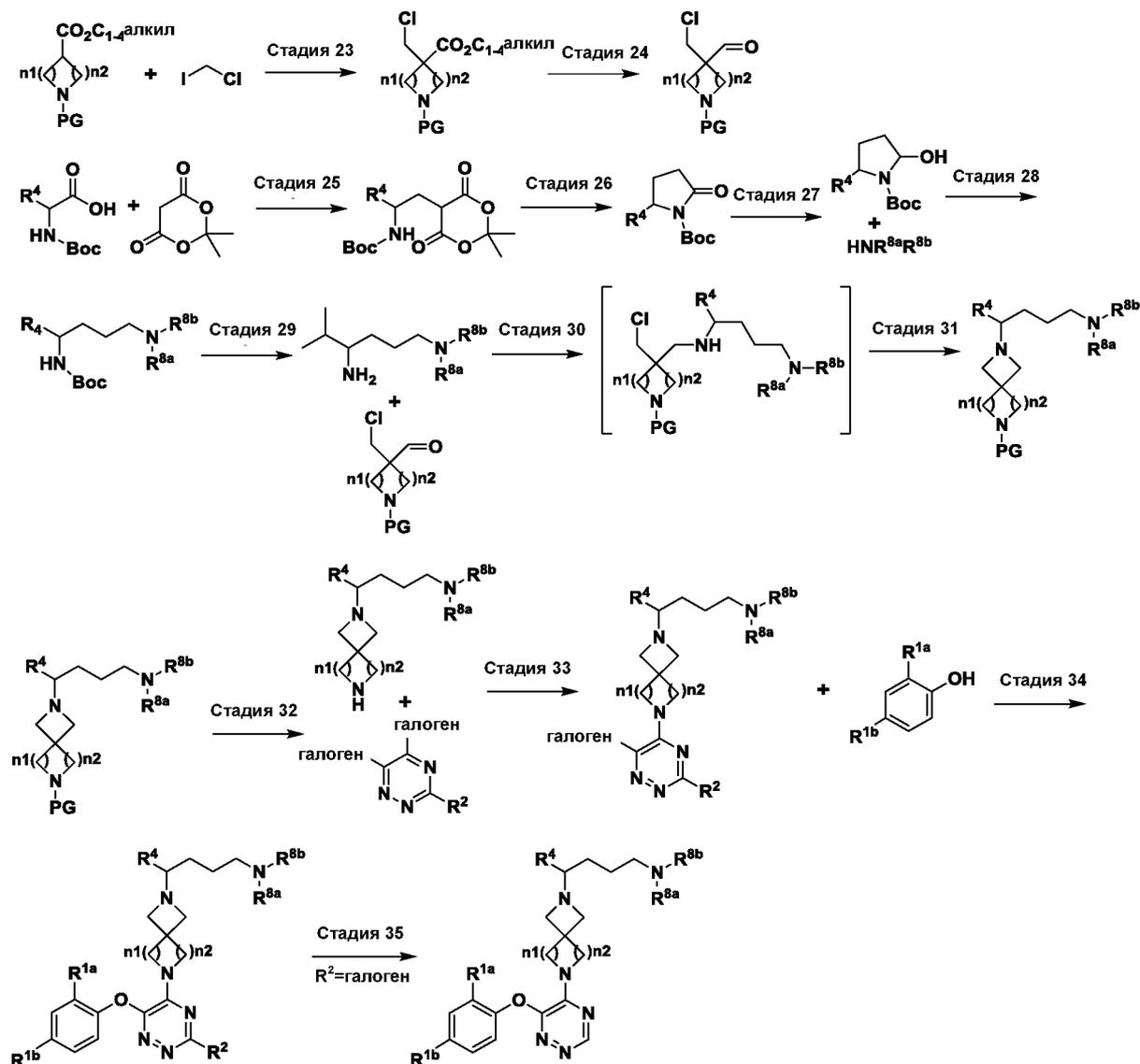
10 [0815] Стадия 19: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, оксалилхлорид, в присутствии DMF в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

[0816] Стадия 20: при подходящей температуре, такой как, например, 90 °C, в присутствии подходящего нуклеофильного амина, в подходящем растворителе, таком как, например, etOH.

15 [0817] Стадия 21: при подходящей температуре, такой как, например, КТ, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например HCl в диоксане, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH.

20 [0818] Стадия 22: при подходящей температуре, такой как, например, 110 °C, в присутствии подходящего реагента бора, такого как, например, триметилбороксин, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий (v), в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан.

Scheme 9



[0819] В схеме 9 применяют следующие условия реакции:

[0820] Стадия 23: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до -25°C , в присутствии подходящих оснований, таких как, например, DIEA и $n\text{-BuLi}$, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

[0821] Стадия 24: при подходящей температуре, такой как, например, от -65°C до -55°C , в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, предпочтительно при выполнении в подходящей системе проточной химии.

[0822] Стадия 25: сначала при подходящей температуре, такой как, например, от -10°C до 10°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, DMAP, в присутствии подходящего агента конденсирования, такого как, например, DCC, в

подходящем растворителе, таком как, например, DCM; затем при подходящей температуре, такой как, например, от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, AsOH , в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, NaBH_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

5

[0823] Стадия 26: в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, и при нагревании до появления конденсата.

[0824] Стадия 27: при подходящей температуре, такой как, например, от $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, LiBH_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, 2-метилтетрагидрофуран.

10

[0825] Стадия 28: при подходящей температуре, такой как, например, от $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

[0826] Стадия 29: при подходящей температуре, такой как, например, от $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящей кислоты, такой как HCl , в подходящем растворителе, таком как, например, IPA.

15

[0827] Стадия 30: при подходящей температуре, такой как, например, от $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол.

20

[0828] Стадия 31: при подходящей температуре, такой как, например, от $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2HPO_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, H_2O .

[0829] Стадия 32: когда PG представляет собой Bn, при подходящей температуре, такой как, например, от $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне давлений, таком как, например, от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, гидроксид палладия на углеродном носителе, в присутствии подходящей кислоты, например MSA в подходящем растворителе, таком как EtOH.

25

[0830] Стадия 33: при подходящей температуре, такой как, например, от $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран.

30

[0831] Стадия 34: при подходящей температуре, такой как, например, от 20 °С до 30 °С, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран.

5 [0832] Стадия 35: при подходящей температуре, такой как, например, от 20 °С до 30 °С, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне давлений, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на углеродном носителе, в подходящем растворителе, таком как MeOH;

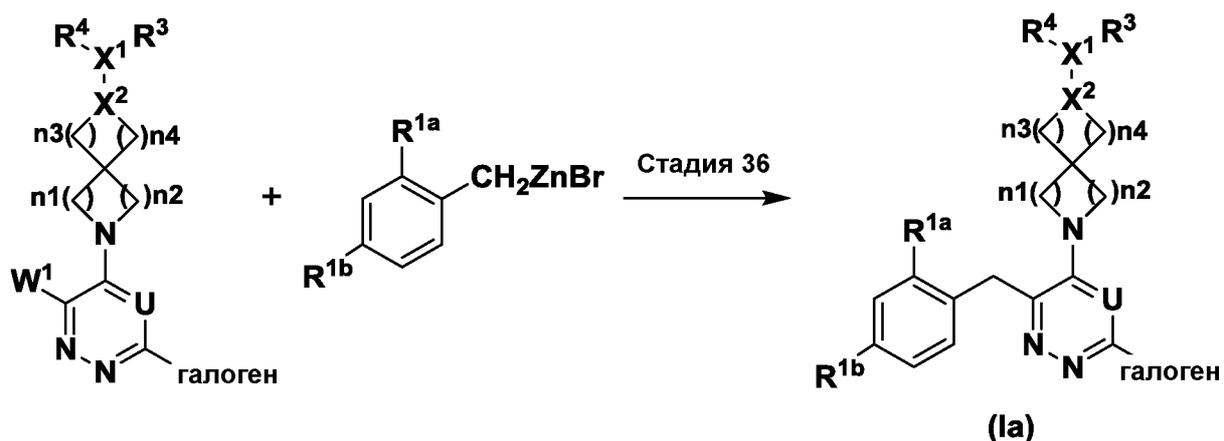
10 [0833] альтернативно, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и дихлорметана, подходящего восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, подходящего основания, такого как, например, *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран.

15 СХЕМА 10

[0834] В целом, соединения формулы (I), где Y^1 ограничено $-CH_2-$, а R^2 ограничено W^1 , названные в настоящем документе соединениями формулы (Ia), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 10. В схеме 10 W^1 представляет собой хлор, бром или йод; все остальные переменные определены в соответствии с объемом

20 настоящего изобретения.

Схема 10



[0835] В схеме 10 применяют следующие условия реакции:

[0836] Стадия 36: при подходящей температуре в диапазоне от 60 °С до 100 °С, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладия ацетат ($Pd(OAc)_2$), или

25 трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0) ($Pd_2(dba)_3$), или

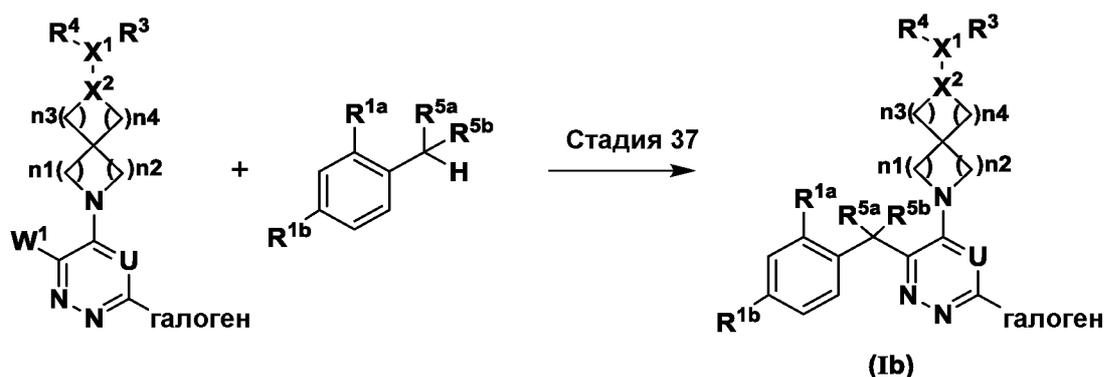
тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран или диоксан.

[0837] Специалисту в данной области будет понятно, что начиная с соединения (Ia), может использоваться химия аналогов, как указано на стадии 10 схемы 5 и на стадиях 5 20, 21 и 22 схемы 8.

СХЕМА 11

[0838] В целом, соединения формулы (I), где Y^1 ограничено $-CR^{5a}R^{5b}-$, а R^2 ограничено W^1 , названные в настоящем документе соединениями формулы (Ib), можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 11. В схеме 11 по меньшей мере один из R^{5a} и R^{5b} отличен от водорода. Все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 11



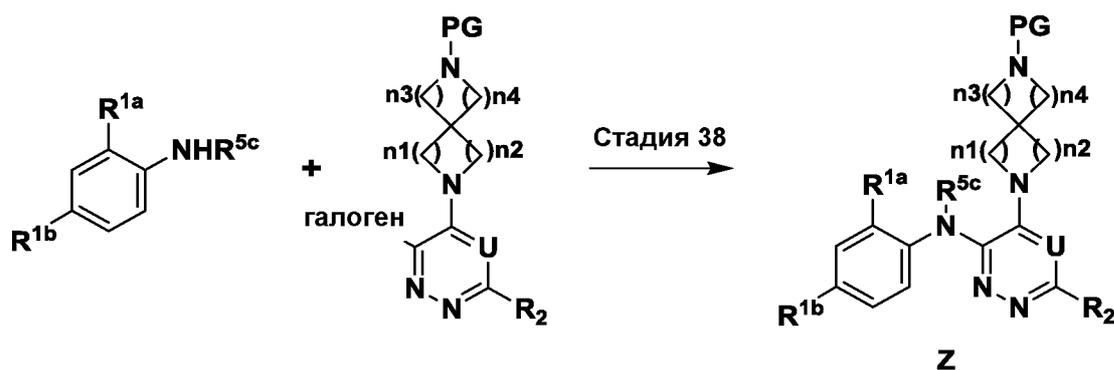
[0839] В схеме 11 применяют следующие условия реакции:

[0840] Стадия 37: при подходящей температуре в диапазоне от 80 °C до 200 °C, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладия ацетат ($Pd(OAc)_2$), в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, трифенилфосфин или трициклогексилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, предпочтительно в герметичных условиях, необязательно под микроволновым облучением.

[0841] Специалисту в данной области будет понятно, что начиная с соединения (Ib), может использоваться химия аналогов, как указано на стадии 10 схемы 5 и на стадиях 20, 21 и 22 схемы 8.

СХЕМА 12

Схема 12



[0842] В схеме 12 применяют следующие условия реакции:

[0843] Стадия 38: при подходящей температуре, такой как, например, от КТ до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, DIEA или Cs_2CO_3 или DBU, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

[0844] Альтернативно, при подходящей температуре, такой как, например, от КТ до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd_2dba_3 , в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, Xantphos, в присутствии подходящего основания, такого как C_2CO_3 или Na_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как диоксан, или смесь диоксана и воды.

[0845] Специалисту в данной области будет понятно, что начиная с промежуточного соединения Z, может использоваться химия аналогов, как указано в случае, когда Y^1 представляет собой O.

[0846] Следует понимать, что при наличии подходящих функциональных групп соединения различных формул или любые промежуточные соединения, используемые при их получении, могут быть дополнительно дериватизированы посредством одного или более стандартных способов синтеза, включающих реакции конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Конкретные подходы к замещению включают обычные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфонилирования, галогенирования, нитрирования, формилирования и связывания.

[0847] Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в виде рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга в соответствии с известными в данной области процедурами разделения. Рацемические соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, могут быть превращены в соответствующие диастереомерных солевые формы посредством приведения в реакцию с приемлемой хиральной кислотой. Упомянутые формы диастереомерных

солей затем разделяют, например, посредством селективной или фракционной кристаллизации, и энантимеры высвобождают из них с использованием щелочи. Альтернативный способ разделения энантимерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Упомянутые чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично.

[0848] При получении соединений формулы (I) может потребоваться защита удаленной функциональной группы (например, первичного или вторичного амина) промежуточных соединений. Необходимость такой защиты будет варьировать в зависимости от характера удаленной функциональности и условий способов получения. Подходящие аминозащитные группы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-фторенилметиленоксикарбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определяется специалистом в данной области. Общее описание защитных групп и их использования см. в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

[0849] Несколько способов получения соединений формулы (I) проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки или, в качестве альтернативы, могут быть синтезированы специалистом в данной области с использованием хорошо известных способов.

Таблица 1В. Сокращения

Сокращение	Значение
Ag(Phen) ₂ OTf	комплекс трифлата серебра — бис(1,10-фенантролина)
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
ACN	ацетонитрил
AcCl	ацетилхлорид
AcOH	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
водн.	водный
Ar	аргон

Сокращение	Значение
BBr₃	трибромборан
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc₂O	ди-трет-бутилдикарбонат
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
Cbz	бензилоксикарбонил
CD₃OD	метанол-d ₄
CHCl₃	хлороформ
Cs₂CO₃	карбонат цезия
конц.	концентрированный
DBU	1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DDQ	4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил
DEA	диэтиламин
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIEA или DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMP	Перйодинан Десса — Мартина
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
EA или EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент(-ы)
FA	муравьиная кислота
КФХ	колоночная флэш-хроматография
ч	час (-ы)
H₂	водород
HATU	1-[бис(диметиламино)метилеи]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат

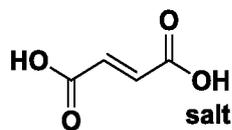
Сокращение	Значение
H_2O	вода
HCl	хлористоводородная кислота
HOt	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ICH_2Cl	хлорйодметан
IPA	изопропиловый спирт
IPAC	изопропилацетат
K_2CO_3	карбонат калия
KI	йодид калия
K_2HPO_4	дикалийфосфат
K_3PO_4	трикалийфосфат
LiAlD_4	лития алюмодейтерид
LAG	лития алюмогидрид
LiBH_4	боргидрид лития
LDA	диизопропиламид лития
LiCl	хлорид лития
LG	уходящая группа
Me	метил
MeOH	метанол
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мин	минута (-ы)
мл	миллилитры
ммоль	миллимоли
мг	миллиграмм
MgSO_4	сульфат магния
MSA	метансульфоновая кислота
MsCl	метансульфонилхлорид
МС:	молекулярное сито
MTBE	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
N_2	азот
Н/А	неприменимо
NaBH_3CN	цианоборгидрид натрия
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	триацетоксиборгидрид натрия

Сокращение	Значение
NaBD ₃ CN	цианобордейтерид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaI	йодид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₄ Cl.	хлорид аммония
NMM	1–4-метилморфолин
Pd ₂ dba ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	комплекс [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
PE	петролейный эфир
PG	защитная группа
Phen	фенантролин
фунты/кв. дюйм	фунты на квадратный дюйм
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	моногидрат <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты
R _t	время удерживания
сегнетова соль	тетрагидрат тартрата калия-натрия
КТ	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота

Сокращение	Значение
THF	тетрагидрофуран
Ti(OiPr) ₄	изопропоксид титана (IV)
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТМЭДА	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
TMG	1,1,3,3-тетраметилгуанидин
TMSI	йодтриметилсилан
Ts	<i>n</i> -Толуолсульфонил
TsCl	<i>n</i> -тлуолсульфонилхлорид
об./об.	объем на объем
об.	объем (-ы)
масс.	масса
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

[0850] Как понятно специалисту в данной области, соединения, синтезированные с использованием указанных протоколов, могут находиться в виде сольвата, например гибрата, и/или содержать остаточный растворитель или незначительные примеси.

- 5 Соединения или промежуточные соединения, выделенные в виде соли, могут представлять собой целочисленные стехиометрические, т. е. моно- или дисоли, или промежуточную стехиометрическую форму. Если промежуточное соединение или соединение в экспериментальной части ниже обозначено как «соль HCl» без указания количества эквивалентов HCl, это означает, что количество эквивалентов HCl не
- 10 определено. Тот же принцип будет также применяться ко всем другим солевым формам, указанным в экспериментальной части, например к «оксалатной соли»,



«формиатной соли» или

- [0851] Квалифицированному специалисту будет понятно, что, даже если это не указано явно в экспериментальных протоколах ниже, как правило, после очистки посредством
- 15 колоночной хроматографии собирали необходимые фракции и выпаривали растворитель.

[0852] Если стереохимия не указана, это означает, что это смесь стереоизомеров, если не указано иное или не ясно из контекста.

[0853] Если стереоцентр обозначен «RS», это означает, что в указанном центре была получена рацемическая смесь, если не указано иное.

Пример 1. Синтез (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (соединение А) — способ получения А

Получение промежуточного соединения 1. Трет-бутил(5-метил-4-оксогексил)карбамат

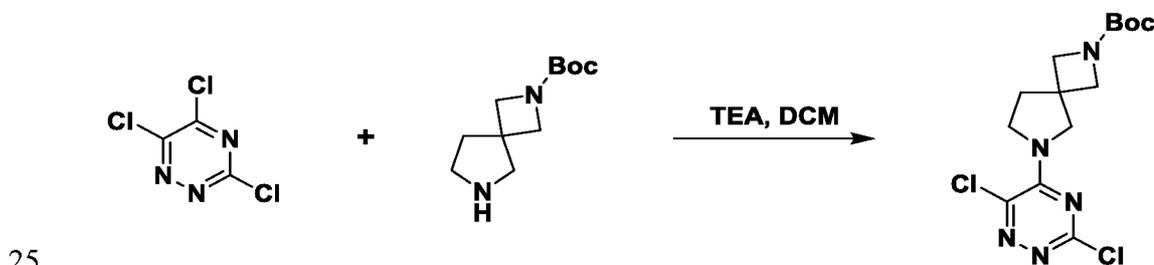


[0854] К раствору *tert*-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата (5,0 г, 27 ммоль) и TMEDA (5,0 мл, 33 ммоль) в THF (60 мл), охлажденного при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, медленно добавляли раствор изопропилмагния бромида (19 мл, 55 ммоль, 2,9 М в 2-метилтетрагидрофуране), полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл x 3 раза). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали методом КФХ (PE/EtOAc = от 1 : 0 до 100 : 1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,7 г, 60% выход) в виде желтого масла.

15

20

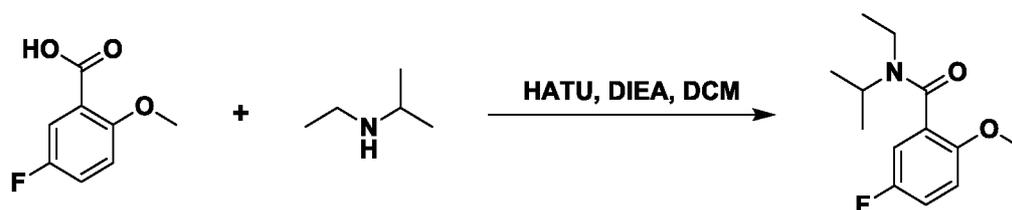
Получение промежуточного соединения 13. Трет-бутил 6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



[0855] К раствору 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (10,0 г, 54,2 ммоль) и TEA (15,2 мл, 109 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденного при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли *tert*-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (9,21 г, 43,4 ммоль), смесь нагревали до комнатной

температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3 раза). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали
5 посредством КФХ на силикагеле (PE/EtOAc = от 1 : 0 до 3 : 1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12,0 г, 58% выход) в виде желтого твердого вещества.

10 *Получение промежуточного соединения 27. N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-метоксибензамид*



15 **[0856]** К смеси 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (8,00г, 47,0 ммоль) и N-этилпропан-2-амин (8,19 г, 94,0 ммоль) в сухом DCM (150 мл), охлажденной при 0 °С, медленно по частям добавляли HATU (21,5 г, 56,5 ммоль) и DIEA (9,10 г, 70,4 ммоль).
Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Органический слой промывали водой (20 мл x 3 раза) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью КФХ (EtOAc/PE = от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12,0 г, выход
20 96%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 28. N-этил-5-фтор-2-гидрокси-N-изопропилбензамид

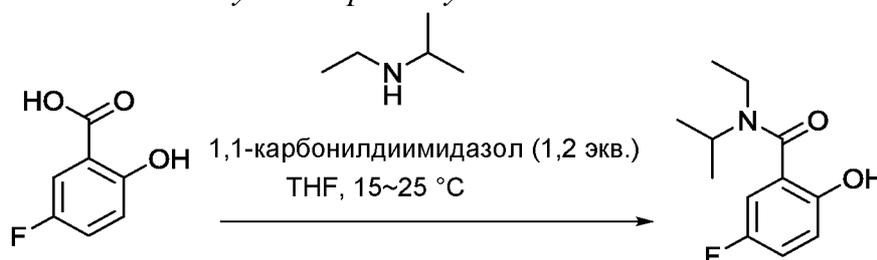


25 **[0857]** К раствору N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-метоксибензамида (промежуточное соединение 27) (12,0 г, 50,1 ммоль) в сухом DCM (100 мл), охлажденному при -78 °С, медленно добавляли VBr₃ (14,4 мл, 152 ммоль), полученную смесь медленно нагревали

до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Смесь снова охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли MeOH (5 мл) для гашения реакции. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и доводили значение pH до приблизительно 8 путем добавления насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл x 3 раза) и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью КФХ (EtOAc/PE = от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (9,0 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

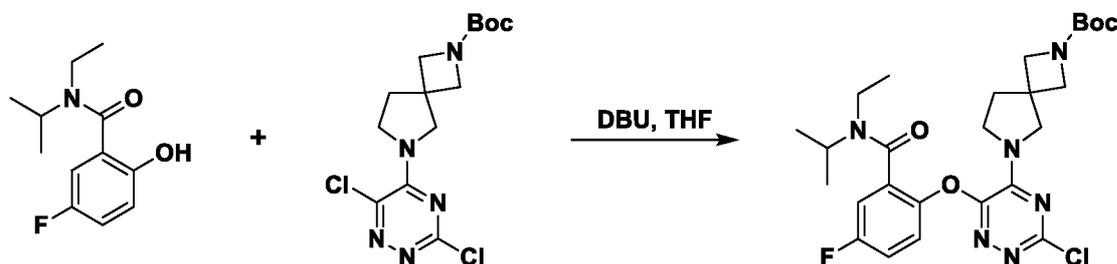
10

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 28



[0858] Смесь 5-фтор-2-гидроксибензойной кислоты (14,0 кг, 89,68 моль, 1,0 экв.) в THF (168 л, 12 объемов) доводили до 15–25 °С и добавляли 1,1-карбонилдиимдазол (17,45 кг, 107,62 моль, 1,2 экв.) в течение 1 часа. После добавления смесь перемешивали в течение 18 часов при 15–25 °С. После этого к смеси добавляли N-этилпропан-2-амин (14,85 кг, 170,39 моль, 1,9 экв.) при 15–25 °С в течение 2 часов. Полученную смесь дополнительно выдерживали в течение 18–24 часов при 15–25 °С. pH доводили до значения 4–5 с помощью водн. 10% H₂SO₄ (140 кг, 10 объемов) и слои разделяли. Органическую фазу концентрировали до 42–56 л, поддерживая температуру ниже 40 °С, а затем к смеси добавляли н-гептан (43 кг, 4,5 объема) при 15–25 °С в течение 3 часов. Затем смесь охлаждали до 0–10 °С и перемешивали в течение дополнительных 6 часов. Полученную суспензию фильтровали и осадок промывали смесью трет-бутилметилового эфира (МТВЕ) и н-гептана (25 кг смеси МТВЕ:н-гептан 2 : 3 об./об., 2,5 объема). Промывку осадка повторяли еще два раза и полученное твердое вещество сушили в вакууме при 50 °С с получением промежуточного соединения 28 (16,5 кг, чистота: 99,1%, выход: 80,4%).

Получение промежуточного соединения 14. Трет-бутил 6-(3-хлор-6-(2-этил(изопротил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

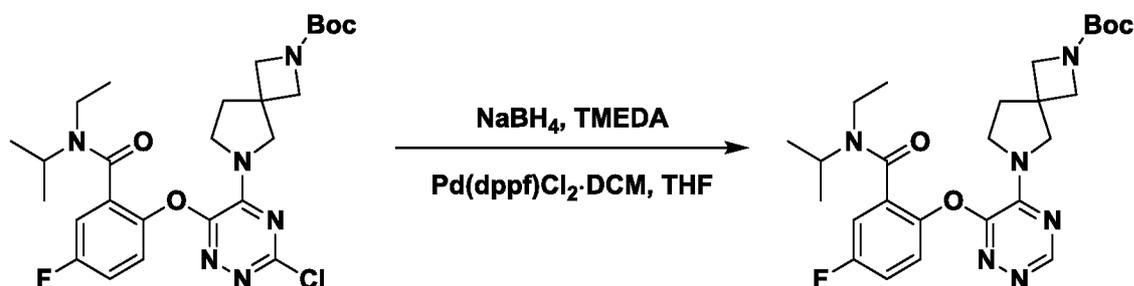


5 [0859] Смесь *tert*-бутил 6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **13**) (12,0 г, 33,3 ммоль), *N*-этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-изопропилбензамида (промежуточное соединение **28**) (7,5 г, 33,3 ммоль) и DBU (6,1 г, 40,1 ммоль) в THF (120 мл) перемешивали при 25 °С в течение 8 ч. Смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3 раза). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством КФХ (PE/EtOAc = от 1 : 0 до 3 : 1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (14,0 г, 73% выход) в виде зеленого твердого вещества.

15

Получение промежуточного соединения 2. Трет-бутил 6-(6-(2-этил(изопротил)карбамоил)-4-фтор-фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

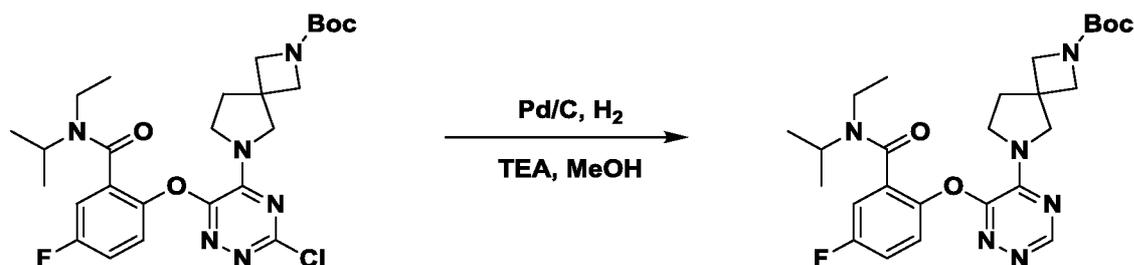
20 Способ А синтеза для промежуточного соединения 2.



25 [0860] К смеси *tert*-бутил 6-(3-хлор-6-(2-этил (изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **14**) (20 г, 36,4 ммоль), NaBH₄ (2,48 г, 65,7 ммоль) и TMEDA (8,54 г, 73,5 ммоль) в THF (500 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,70 г,

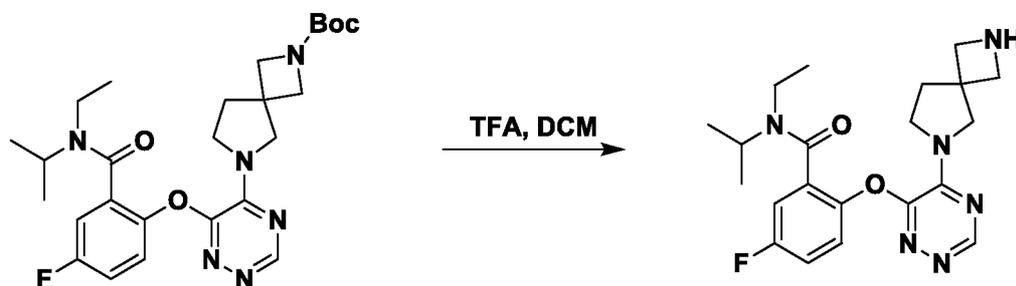
2,08 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления реакцию смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью КФХ на силикагеле (EtOAc) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (15 г, чистота 93%, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества.

Способ В синтеза для промежуточного соединения 2.



[0861] К раствору *tert*-бутил 6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **14**) (22,0 г, 40,1 ммоль), TEA (15 мл) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (влажный, 5,0 г, 10%), полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунтов на кв. дюйм) при 25 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (25,0 г, неочищенное), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

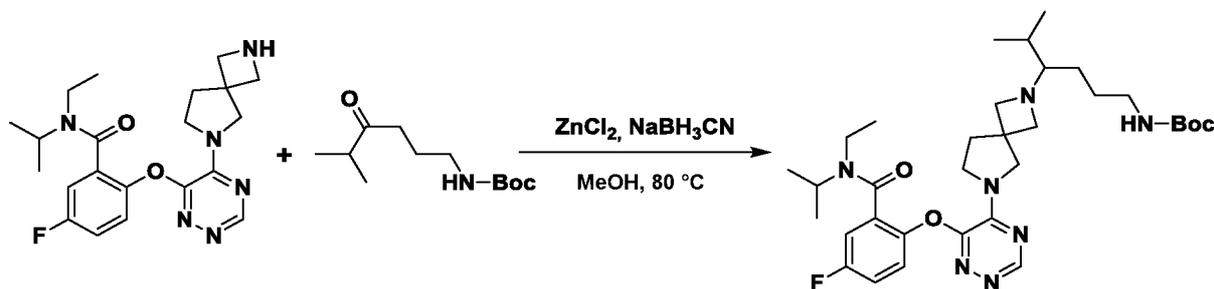
Получение промежуточного соединения 3. 2-(5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид



[0862] К раствору *tert*-бутил 6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **2**) (300 мг, 0,583 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,4 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем в

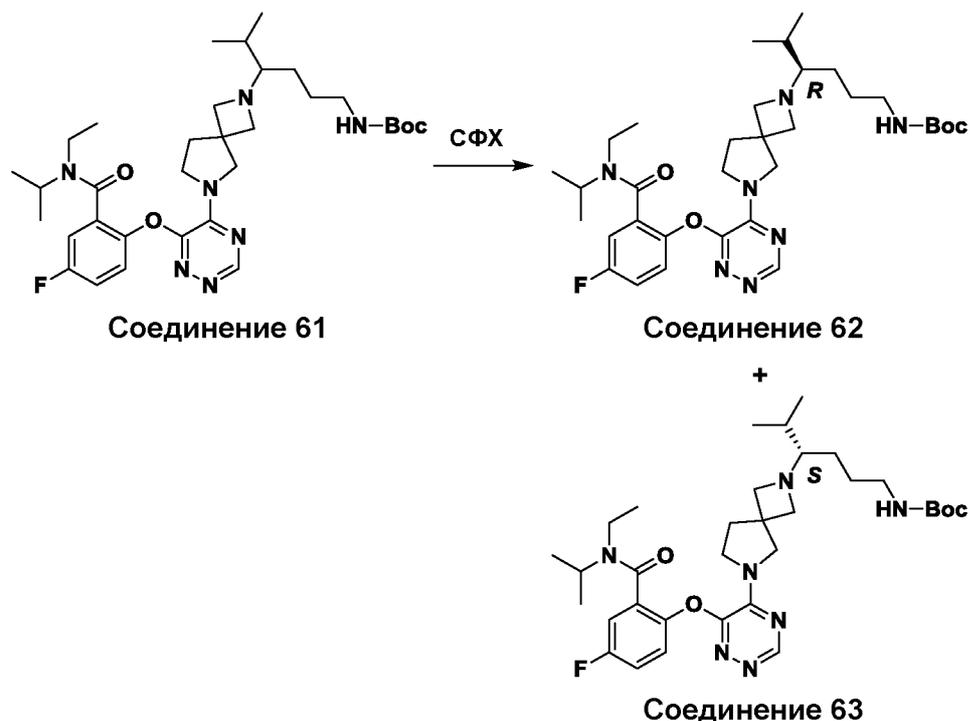
смесь медленно добавляли 10% раствор NaOH (5 мл) для доведения значения pH до приблизительно 12, полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл x 3 раза). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (220 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 61. Трет-бутил(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат



[0863] Смесь 2-(5-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (промежуточное соединение **3**) (1,0 г, 2,4 ммоль), *трет*-бутил(5-метил-4-оксогексил)карбамата (промежуточное соединение **1**) (830 мг, 3,62 ммоль) и ZnCl₂ (660 мг, 4,84 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (310 мг, 4,93 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с использованием Waters Xbridge Prep OBD (колонка: C18 150 x 40 мм 10 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,05% аммиак) от 45% до 75% об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла.

Получение соединений 62 и 63. Трет-бутил(R)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат и трет-бутил(S)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат



[0864] *Трет*-бутил(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат (соединение **61**) (200 мг, 0,319 ммоль) очищали с помощью СФХ на DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; изократическое элюирование: EtOH (содержащий 0,1% 25% аммиака) : сверхкритический CO₂, 40% : 60% (об./об.) с получением указанных в заголовке соединений (соединение **62**) (85 мг, выход 42%) и (соединение **63**) (80 мг, выход 40%), которые оба представляли светло-желтое масло.

10 **Соединение 64.** (*R*)-2-(5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

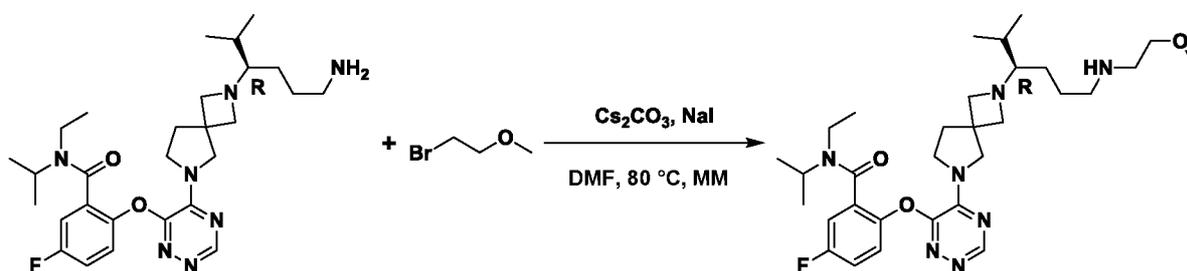


[0865] К раствору *трет*-бутил(*R*)-(4-(6-(6-(2-(этил (изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро [3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамата (соединение **62**) (550 мг, 0,876 ммоль) в DCM (4 мл) медленно добавляли TFA (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч.

15

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разводили DCM (40 мл) и доводили значение pH до приблизительно 12 водным раствором NaOH (2 М, 16 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

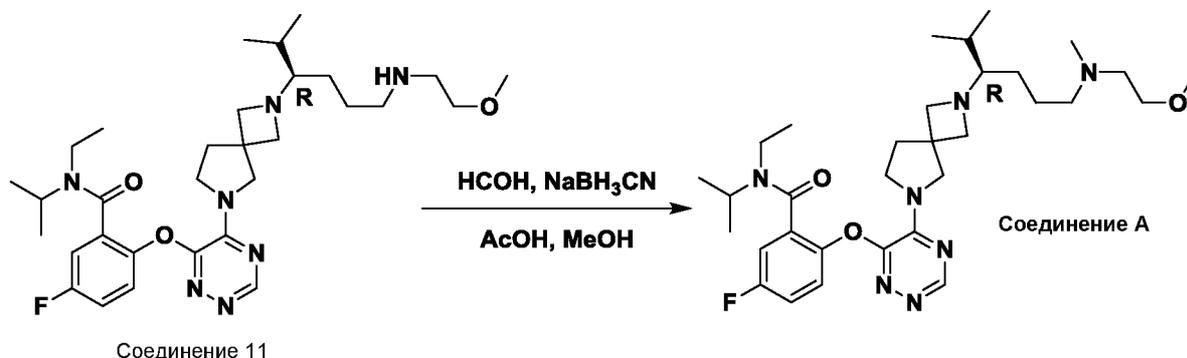
Соединение 11. *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



[0866] Смесь *(R)*-2-(5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (соединение **64**) (120 мг, неочищенный), 1-бром-2-метоксиэтана (32 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (222 мг, 0,681 ммоль), NaI (102 мг, 0,680 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 80 °С с помощью микроволнового излучения в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 раза x 10 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством ВЭЖХ на Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм; элюент: ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) от 51% до 71% (об./об.) и дополнительно очищали с помощью СФХ на DAICEL CHIRALCEL OD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; элюент: сверхкритический CO₂ в EtOH (0,1% об./об. аммиака) 25/25, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (5,13 мг, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества.

[0867] ЖХ-МС (ИЭР) (способ 1): R_t = 2,997 мин, полученное значение m/z: 586,3 [M+H]⁺.

Соединение А. *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



5

[0868] Смесь *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси) бензамида (соединение 11) (40,0 мг, 0,068 ммоль), формальдегида (55,4 мг, 0,683 моль, 37% в воде) и AcOH (8,2 мг, 0,137 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) перемешивали при 45 °С в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли NaBH₃CN (8,6 мг, 0,137 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение еще 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл) для доведения значения рН до приблизительно 8 и дополнительно экстрагировали DCM (20 мл x 3 раза). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ на Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,04% аммиака + 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, градиентное условие В/А от 50% до 80% (50% В до 80% В)) с получением указанного в заголовке соединения (9,62 мг, чистота 99,10%, выход 23,3%) в виде желтого масла.

20

Пример 2. Синтез *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (соединение А) — способ получения В

25

Получение промежуточного соединения 7. 4-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутановая кислота



[0869] К раствору гидрохлорида 4-(метиламино)бутановой кислоты (3,0 г, 19,5 ммоль) и TEA (7,78 мл, 58,6 ммоль) в MeOH (30 мл) по каплям добавляли Boc_2O (4,69 г, 21,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разводили EtOAc (100 мл), промывали охлажденным 0,1 н. HCl (70 мл x 2), H_2O (50 мл x 2) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,80 г, неочищенное) в виде бесцветного масла.

10

Получение промежуточного соединения 8. Трет-бутил(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутил)(метил)карбамат



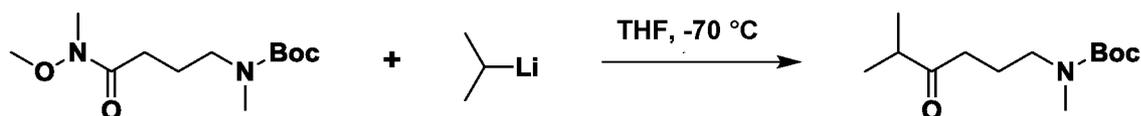
15

[0870] К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутановой кислоты (промежуточное соединение 7) (1,80 г, неочищенное) в CHCl_3 (30 мл) добавляли *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (960 мг, 9,84 ммоль), HOBT (1,24 г, 9,18 ммоль) и NMM (2,80 мл, 25,1 ммоль). Затем добавляли EDCI (2,23 г, 11,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили DCM (100 мл), промывали 1 н. HCl (30 мл x 3), насыщ. водн. NaHCO_3 (30 мл x 3) и соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,70 г, неочищенное) в виде бесцветного масла.

20

Получение промежуточного соединения 9. Трет-бутил-метил(5-метил-4-оксогексил)карбамат

25



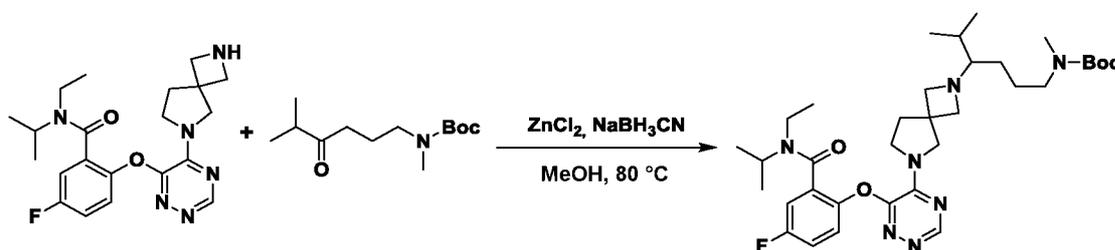
[0871] К раствору трет-бутил(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутил)(метил)карбамата (промежуточное соединение 8) (200 мг, неочищенное) в THF (5 мл), охлажденному при $-70\text{ }^\circ\text{C}$, в атмосфере N_2 добавляли по каплям изопропиллитий (3,2 мл, 2,24 ммоль, 0,7М в пентане). Получившуюся смесь

30

перемешивали при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Смесь гасили с использованием насыщенного водн. NH_4Cl (15 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

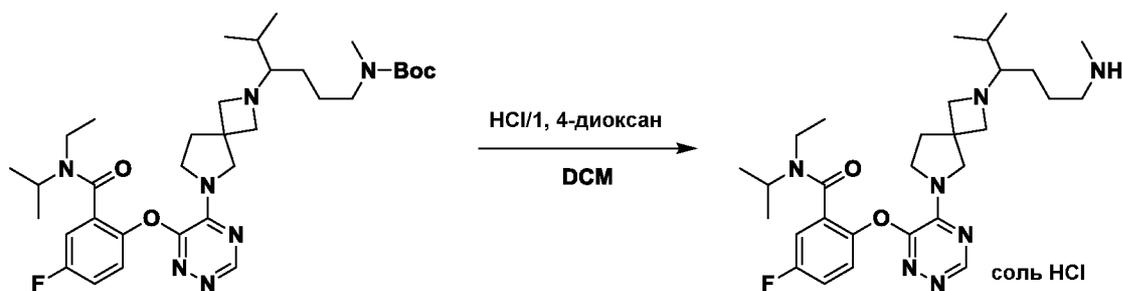
5 Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью КФХ ($\text{PE/EtOAc} = 10 : 1$) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (60 мг) в виде бесцветного масла.

10 *Получение соединения 60. Трет-бутил(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат*



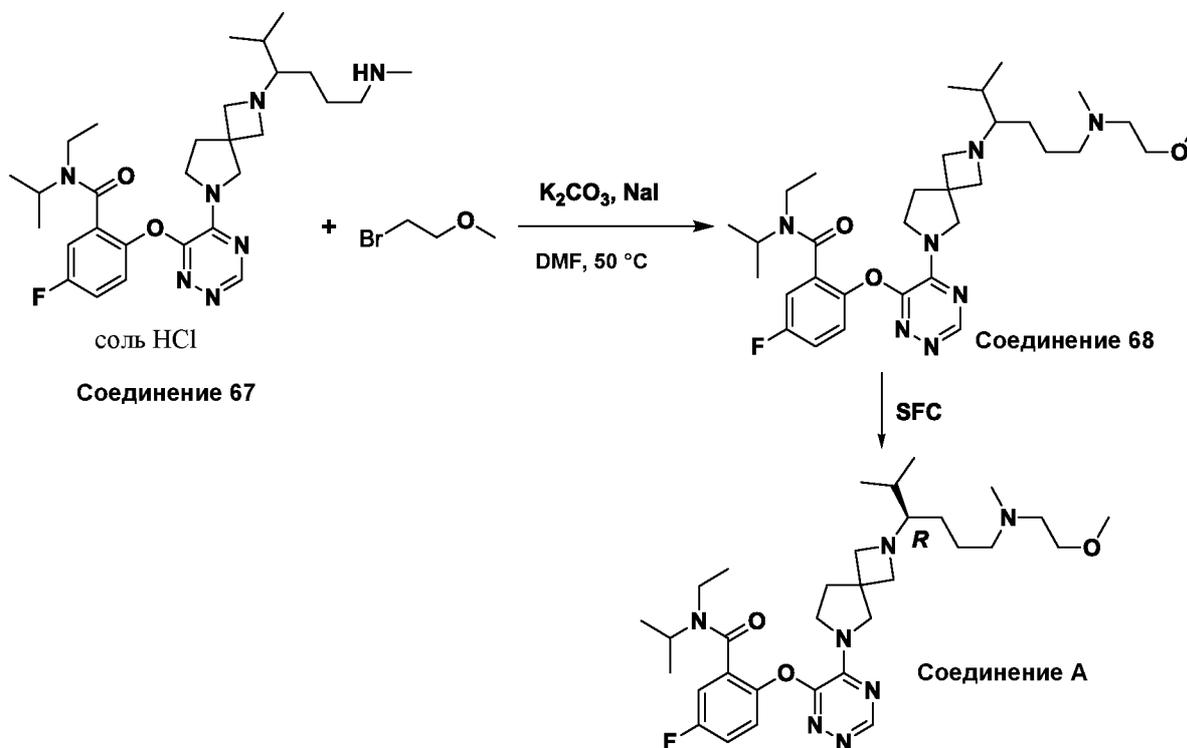
15 **[0872]** К раствору 2-(5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (промежуточное соединение **3**) (600 мг, 1,45 ммоль) и *трет*-бутил-метил(5-метил-4-оксогексил)карбамата (промежуточное соединение **9**) (330 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли ZnCl_2 (789 мг, 5,79 ммоль). Получившуюся смесь перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Затем добавляли NaBH_3CN (729 мг, 11,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который разводили DCM (50 мл), гасили насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл), экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи КФХ (20 $\text{DCM/MeOH} = 10 : 1$) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

25 *Соединение 67. N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида гидрохлорид*



5 [0873] К раствору *трет*-бутил(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамата (соединение **60**) (1 г, 1,56 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (960 мг, неочищенное, соль HCl), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 Соединение A. (R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



15 [0874] К смеси N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид гидрохлорид

(соединение **67**) (480 мг, неочищенное), K_2CO_3 (700 мг, 5,07 ммоль) и NaI (400 мг, 2,67 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (230 мг, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали с использованием DCM (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали с помощью КФХ (DCM/MeOH = 10 : 1) с получением *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (соединение **68**) (250 мг, выход 48%) в виде желтого масла.

[0875] *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси) бензамид (соединение **68**) (960 мг, в сочетании с несколькими партиями, полученными способом В) сначала разделяли с помощью СФХ с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO_2 , В: EtOH (0,1% аммиак), А : В = 40 : 60 при 60 мл/мин) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием Boston Prime (колонка: 150 × 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H_2O (10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, градиентное условие В/А от 55% до 85%) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг) в виде бесцветного масла.

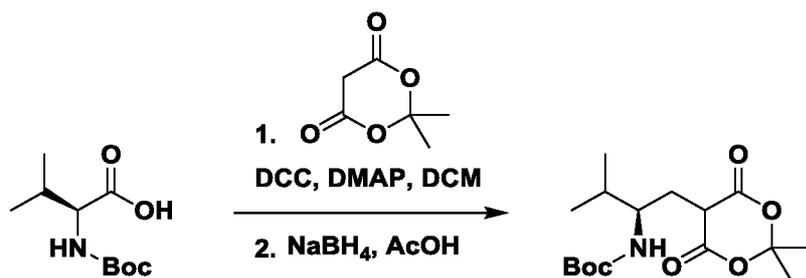
[0876] 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ = 8,40 (с, 1H), 7,47–7,32 (м, 1H), 7,30–7,10 (м, 2H), 4,24–4,01 (м, 2H), 3,89–3,60 (м, 3H), 3,48 (уш. с, 3H), 2,63–2,51 (м, 2H), 2,43–2,32 (м, 2H), 2,29–2,07 (м, 6H), 1,86–1,72 (м, 1H), 1,62–1,44 (м, 2H), 1,39–1,02 (м, 10H), 0,99–0,66 (м, 9H). Некоторые протоны скрыты пиком растворителя и не представлены.

[0877] ЖХМС (ИЭР) (способ 2): R_t = 1,965 мин, полученное значение m/z : 600,3 $[M+H]^+$.

[0878] СФХ (способ 11): R_t = 4,904 мин.

Пример 3. Синтез (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (соединение А) — способ получения С

Получение промежуточного соединения 227. Трет-бутил(*R*)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутан-2-ил)карбамат



[0879] Вос-L-валин (44,9 кг), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (32,9 кг) и DMAP (35,5 кг) в DCM (607 кг), предварительно охлажденный при температуре от -10 до 0 °С, добавляли к раствору DCC (55,5 кг) в DCM (613 кг) в течение 3 ч и выдерживали в течение 16 ч при температуре от -10 до 0 °С. Добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты (449 кг) при поддержании температуры ниже 10 °С. Полученную суспензию выдерживали в течение 2 ч при 0–10 °С, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM (91 кг). Фильтрат отделяли и органический слой промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (два раза 450 кг) и 10% водным раствором NaCl (449 кг). К органической фазе (1200 кг) добавляли уксусную кислоту (75,0 кг) при поддержании температуры от -10 до 0 °С. Борогидрид натрия (18,0 кг) добавляли порциями в течение 5 ч, поддерживая температуру в диапазоне от -10 до 0 °С, а затем полученную смесь выдерживали при температуре от -10 до 0 °С в течение еще 16 ч. Смесь нагревали до температуры от 15 до 25 °С и выдерживали в течение 2 ч. Смесь затем промывали 14% водным раствором NaCl (450 кг) с последующим вторым промыванием 14% водным раствором NaCl (432 кг) и конечной промывкой водой (444 кг). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении до 2–4 объемов. К остатку добавляли изо-пропанол (143 кг) и концентрировали до 4–5 объемов при пониженном давлении. После охлаждения до температуры от -10 до 0 °С и выдерживания в течение 8 ч полученную суспензию фильтровали, промывали IPA (38 кг) и высушивали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (46,7 кг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

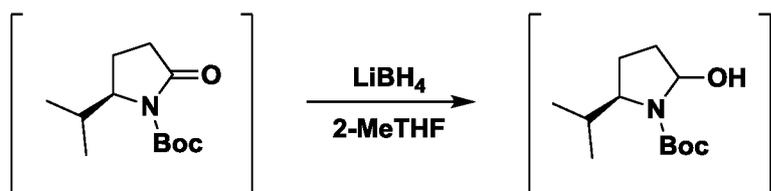
25

Получение промежуточного соединения 228. Трет-бутил-(*R*)-2-изопропил-5-оксотирролидин-1-карбоксилат



[0880] *Трет*-бутил-(*R*)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение **227**) (46,7 кг) в толуоле (333 кг) нагревали с обратным холодильником и выдерживали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали толуолом (20 кг). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при пониженном давлении с получением целевого соединения (31,05 кг, выход 96%) в виде масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

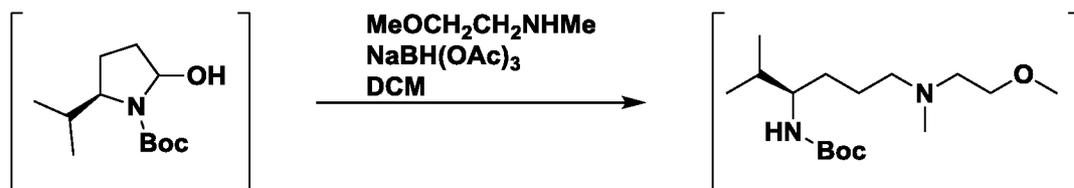
10 *Получение промежуточного соединения 229. Трет*-бутил-(*5R*)-2-гидрокси-5-изопропилпирролидин-1- карбоксилат



[0881] *Трет*-бутил-(*R*)-2-изопропил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение **228**) (30,9 кг) в 2-МеТНФ (26,7 кг) охлаждали до -5–5 °С. Раствор LiBH₄ в 2-МеТНФ (1 М, 45,2 кг, 54,4 моль) добавляли в течение 3 ч и смесь выдерживали в течение 4 ч. Холодный водный раствор 5% NaHCO₃ (163 кг) добавляли при температуре от -5 до 5 °С в течение 3 ч и выдерживали в течение еще 2 ч. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и выдерживали в течение еще 2 ч. Водный слой отделяли и органический слой промывали 10% водным раствором NaCl (170 кг) и водой (155 кг). Во время промывки водой образовывалась эмульсия, добавляли твердый NaCl (3,1 кг), для ее разделения. После удаления водного слоя органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха с получением целевого соединения (28,5 кг, выход 91%) в виде масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

25

Получение промежуточного соединения 230. Трет-бутил-(*R*)-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)карбамат



[0882] *Трет*-бутил-(5*R*)-2-гидрокси-5-изопропилпирролидин-1-карбоксилат

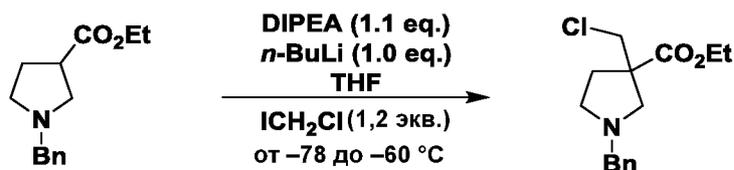
(промежуточное соединение **229**) (28,55 кг) в DCM (344 кг) при 15–25 °С обрабатывали 2-метокси-*N*-метил-1-амином (12,3 кг, 138,0 моль) и полученную смесь выдерживали в течение 1 часа. Триацетоксиборгидрид натрия (40,12 кг) добавляли порциями в течение 5 часов, поддерживая температуру от 15 до 25 °С, и полученную смесь выдерживали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 8% водного раствора NaOH (184 кг) в течение 2 часов, поддерживая температуру от 15 до 25 °С, и смесь выдерживали в течение еще 2 ч. Водный слой отделяли и органический слой промывали водой (169 кг). Затем органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (33,26 кг, выход 88%) в виде масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 231. (*R*)-*N*¹-(2-метоксиэтил)-*N*^{1,5}-диметилгексан-1,4-диамин, дигидрохлорид



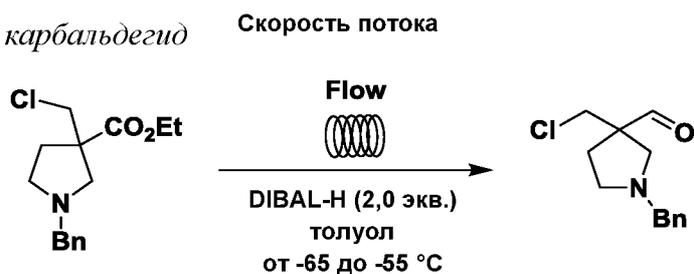
[0883] К 4 молярному раствору HCl в изопропанол (84,80 кг) при температуре окружающей среды добавляли раствор *трет*-бутил-(*R*)-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)карбамата (промежуточное соединение **230**) (32,38 кг) в изопропанол (25,6 кг) в течение 3 ч и смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение еще 19 часов. Затем через 1 час добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (95,25 кг) и смесь выдерживали в течение 2,5 ч. Полученную суспензию фильтровали и промывали МТВЕ (53 кг). Осадок на фильтре сушили с получением указанного в заголовке соединения (23,92 кг, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 232. *Этил*-1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбоксилат
DIPEA (1,1 экв.)
n-BuLi (1,0 экв.)



[0884] К раствору DIPEA (952 г, 1,1 экв.) в THF (6 л), который охлаждали от -35 до -25 °С добавляли *n*-BuLi (2,33 кг, 2,5 М в гексане, 1,0 экв.) при поддержании температуры ниже -25° С. Полученную смесь выдерживали при температуре от -35 до -25 °С в течение дополнительных 30 мин, затем охлаждали до температуры от -78 до -60° С. Добавляли раствор этил-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (2 кг, 1,0 экв.) в THF (2 л) при температуре от -78 до -60°С и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли хлорйодметан (1,81 кг, 1,2 экв.) при температуре от -78 до -60° С. Реакционную смесь выдерживали при температуре от -60 до -40 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли водный раствор лимонной кислоты (660 г в 6 л H₂O) при температуре от 0 до 10 °С и полученную смесь выдерживали при 20–30 °С в течение еще 20 мин. После разделения слоев водный слой экстрагировали EtOAc (6 л) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 л), затем нагревали до 50–60° С. Щавелевую кислоту (2,22 кг) загружали при температуре 50–60 °С. Полученную смесь перемешивали при 50–60 °С в течение 3 ч, затем охлаждали до 20–30° С и выдерживали в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали, а осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 л). Влажный осадок добавляли к толуолу (4 л), H₂O (8 л) и K₃PO₄ (1,5 экв.) и полученную смесь выдерживали при 20–30 °С в течение 20 мин. После разделения слоев водный слой экстрагировали толуолом (2 л). Органические слои объединяли и промывали дважды водой (2 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 4,2 кг целевого соединения в виде толуольного раствора (46 масс. % по результатам анализа, выход 80%).

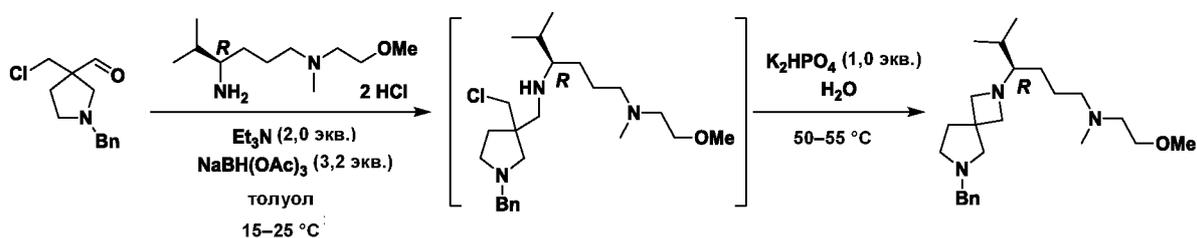
25 *Получение промежуточного соединения 233. 1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбальдегид*



[0885] Реакции, проведенные в системе проточной химии: раствор этил-1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение **232**) (4,4 кг) в толуоле (26 л) перекачивали со скоростью 26,7 мл/мин и охлаждали до -60 °С. После охлаждения смесь смешивали с охлажденным раствором DIBAL-H (28,1 моль) в толуоле при -60 °С (28 л) со скоростью перекачивания 32,1 мл/мин. Смесь пропускали через реактор со спиральной трубкой с перфторалкокси (PFA) при -60 °С (общая скорость потока 58,8 мл/мин с временем пребывания 5 секунд). Полученную смесь смешивали с охлажденным MeOH (-60 °С), который перекачивали при скорости 15,2 мл/мин. Этот смешанный раствор перекачивали в другой PFA-реактор со спиральной трубкой при -60 °С (общая скорость потока 74 мл/мин с временем пребывания 5 секунд). Полученную смесь собирали в приемник, который содержал 20 % масс. водн. раствора сегнетовой соли (20 объемов). Слои разделяли и органическую фазу дважды промывали водой (2 × 44 л). Органическую фазу объединяли с другой партией массой 3,0 кг, полученной аналогичным образом и концентрировали при пониженном давлении с получением 20,8 кг толуольного раствора целевого соединения (25,5 % масс. по анализу ВЭЖХ, выход по анализу 85%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[0886] ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ 9,62 (с, 1H), 7,39–7,20 (м, 5H), 3,83–3,57 (м, 4H), 2,96 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 2,80–2,55 (м, 3H), 2,17 (ддд, J = 13,9, 7,9, 6,1 Гц, 1H), 1,83 (ддд, J = 13,4, 7,8, 5,5 Гц, 1H).

Получение промежуточного соединения 234. (R)-4-(6-бензил-2,6-дiazастиро [3.4] октан-2-ил) -N-(2-метоксиэтил) -N, 5-диметилгексан-1-амин

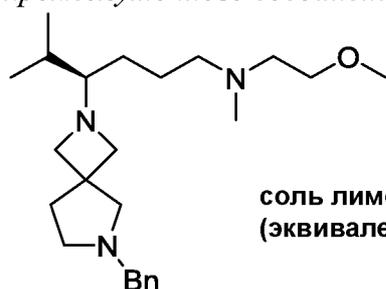


[0887] К раствору 1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбальдегида (промежуточное соединение **233**) в толуоле (3,0 кг, 10% масс.), разведенному толуолом (30 л), и (R)-N¹-(2-метоксиэтил)-N¹,5-диметилгексан-1,4-диамина дигидрохлорида (промежуточное соединение **231**) (3,47 кг) добавляли триэтиламин (2,55 кг, 25,2 моль) при 20–30 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20–30 °С. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,0 кг) при 20–30 °С и смесь выдерживали в

течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5–15 °С и добавляли 25% (масс.) водн. раствор NaOH (25 л, ~16,75 экв.), поддерживая температуру ниже 35 °С. Полученную смесь выдерживали при 20–30 °С в течение 25 мин и слои разделяли. Органический слой промывали 15% (масс.) водным раствором NaCl (10 л), слои снова разделяли и в органическую фазу добавляли воду (18 л). pH смеси доводили до 6~7 при помощи 4М водн. HCl, сохраняя внутреннюю температуру ниже 35 °С. Затем органическую фазу отбрасывали и водную фазу отделяли и подщелачивали до pH 8~9 с помощью K₂HPO₄. [0888] Полученную смесь нагревали до 50–55 °С и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и объединяли с другими двумя партиями (2,4 кг и 3,0 кг). Объединенные потоки промывали метило-*трет*-бутиловым эфиром три раза (3 x 40 л). К полученному водному слою добавляли дополнительный метил-*трет*-бутиловый эфир (83 л) и водную фазу подщелачивали до pH 9~10 с использованием 8 % (масс.) водн. раствора NaOH, поддерживая температуру от 15 до 35 °С. Водный слой отделяли и органический слой промывали трижды водой (3 x 30 л). Затем органический слой концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 3 объемов, а затем продували метанолом три раза (3 x 30 л) и концентрировали досуха с получением целевого промежуточного соединения (12,4 кг, выход выделенного соединения 90%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

20

Получение промежуточного соединения 234a (соль лимонной кислоты промежуточного соединения 234)



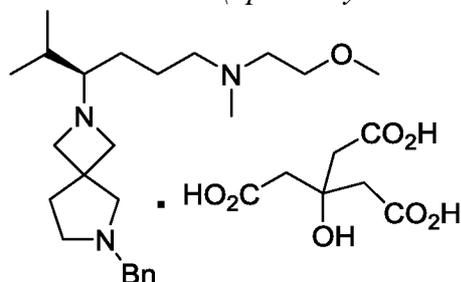
соль лимонной кислоты
(эквиваленты не определены)

[0889] В круглодонную колбу добавляли EtOH (80 мл) и промежуточное соединение 234 (20 г). Затем добавляли 0,5 М раствор лимонной кислоты в EtOH (100 мл; 1 эквивалент) в смесь в круглодонной колбе при комнатной температуре. Затем смесь выпаривали до сухого остатка (Rotavap, 40 °С). К остатку добавляли ацетонитрил (200 мл) и смесь выпаривали досуха (Rotavap, 40 °С). К остатку добавляли ацетонитрил (100 мл) и перемешивали в течение ночи на магнитной пластине с подогревом при

25

комнатной температуре. Наконец, промежуточное соединение 234а отфильтровывали и высушивали при комнатной температуре.

5 *Получение кристаллической формы соли лимонной кислоты промежуточного соединения 234 (промежуточное соединение 234b)*



соотношение кристаллической формы
пром. соединения / лимонной кислоты 3/2

[0890] Промежуточное соединение 234а (3,72 г) добавляли к ацетонитрилу (20 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали. Смесь нагревали до 60 °С до тех пор, пока реакционная смесь не становилась гомогенной (около 10 минут). Затем смесь
10 охлаждали до 50 °С со скоростью 0,5 °С/мин. Затем добавляли затравку (19 мг промежуточного соединения 234а; 0,5 % масс.) и смесь выдерживали при перемешивании в течение 3 часов и 30 минут. Затем смесь нелинейно охлаждали до 20 °С в течение 8 часов с экспонентой 2,3. Полученную смесь перемешивали в течение
15 ночи и продукт отфильтровывали и высушивали (в течение ночи при комнатной температуре в вытяжном шкафу). После выделения получали промежуточное соединение 234b (2,75 г; выход 73,9%) в виде кристаллической формы соли лимонной кислоты промежуточного соединения 234. Полученное соотношение промежуточного соединения / лимонной кислоты составляет 3/2 (ЯМР).

20 Описанное выше нелинейное охлаждение осуществляли в соответствии с формулой ниже:

Новое линейное изменение начинается каждые 30 секунд в течение заданной продолжительности охлаждения. Изменение рассчитывают по следующему уравнению:

$$T_{\text{заданное}} = T_{\text{нач. значение}} \left[(T_{\text{нач. значение}} - T_{\text{конеч. знач.}} * \left(\frac{t_{\text{действия}} + 30 \text{ сек.}}{\text{Длительность}} \right)^n \right]$$

25 $T_{\text{заданное}}$: заданное значение для каждого нового линейного изменения

$T_{\text{нач. знач.}}$: измеренная температура смеси в начале траектории охлаждения

$T_{\text{конеч. знач.}}$: определенная конечная величина траектории охлаждения

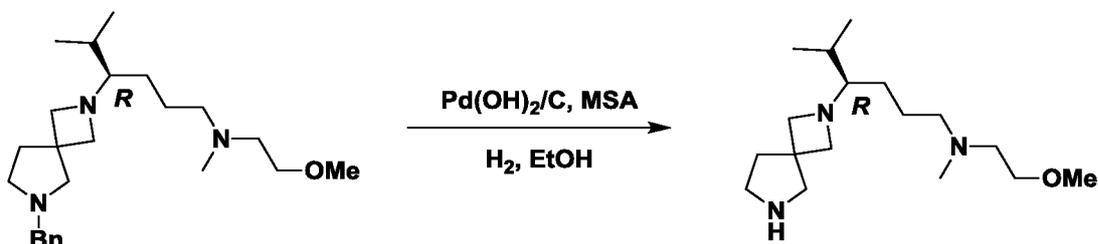
$t_{\text{действия}}$: фактическое время от начала охлаждения

Продолжительность: определенная длительность охлаждения

n : экспонента

5 **[0891]** ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ч/млн 0,91 (3 H, д, $J=6,88$ Гц) 0,98 (3 H, д, $J=6,88$ Гц) 1,46–1,57 (2 H, м) 1,67–1,87 (2 H, м) 1,94–2,03 (1 H, м) 2,20–2,29 (2 H, м) 2,62–2,69 (2 H, м) 2,72–2,77 (4 H, м) 2,77–2,82 (2 H, м) 2,90 (2 H, т, $J=7,32$ Гц) 2,95–3,02 (2 H, м) 3,07–3,16 (2 H, м) 3,16–3,22 (2 H, м) 3,37 (3 H, с) 3,68–3,72 (2 H, м) 3,83–3,89 (2 H, м) 3,90–3,92 (2 H, м) 3,94–4,06 (2 H, м) 7,32–7,43 (5 H, м).

10 *Получение промежуточного соединения 224. (R)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметил-4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)гексан-1-амин*



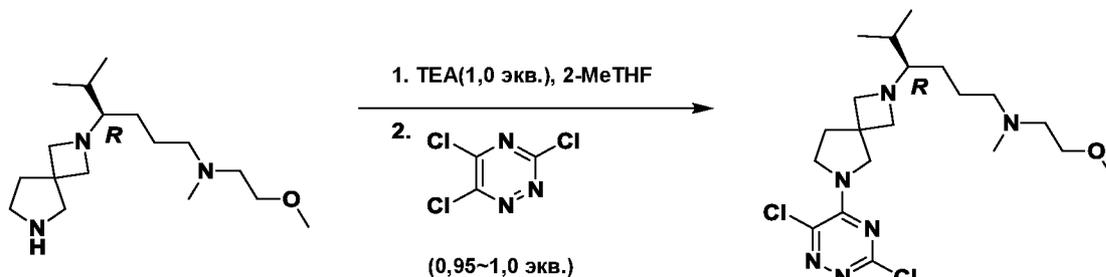
15 **[0892]** К гидроксиду палладия на углеродном носителе (1,2 кг) в EtOH (1,47 кг), охлажденному до температуры от -5 °С до 5 °С, добавляли метансульфоновую кислоту (MSA) (11 кг), (R)-4-(6-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4] октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин (промежуточное соединение **234**) (10 кг) и EtOH (250 л). Смесь нагревали до 35 – 45 °С и перемешивали в атмосфере водорода (от $0,27$ до $0,40$ МПа) в течение 16 – 20 часов. Смесь фильтровали через диатомит (20 кг) и слой промывали EtOH (24 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (<40 °С) до 2 – 3

20 объемов и затем дважды продували 2-МеТНФ (73 кг и 47 кг) с получением 2 – 3 объемов раствора. После разбавления 2-МеТНФ (65 кг) добавляли 10% водн. сульфат натрия (30 кг) и смесь охлаждали до 0 – 10 °С с последующим добавлением 16% водн. NaOH (50 кг) для доведения pH до 13 – 14 . Температуру доводили до 15 – 25 °С и перемешивали в течение 30 – 60 мин. Водный слой отделяли и дважды экстрагировали 2-МеТНФ (47кг x

25 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении (<40 °С) до 3 – 4 объемов и добавляли 2-МеТНФ (950 г). После концентрирования при пониженном давлении (<40 °С) до 3 – 4 объемов полученный раствор разводили 2-МеТНФ (30 кг), высушивали, пропуская через 4А молекулярные сита (25 кг) и промывали 2-МеТНФ (30 кг). Конечный раствор концентрировали с получением

целевого соединения (6,7 кг) в виде масла с чистотой 90,1% по анализу в 79% скорректированном выходе.

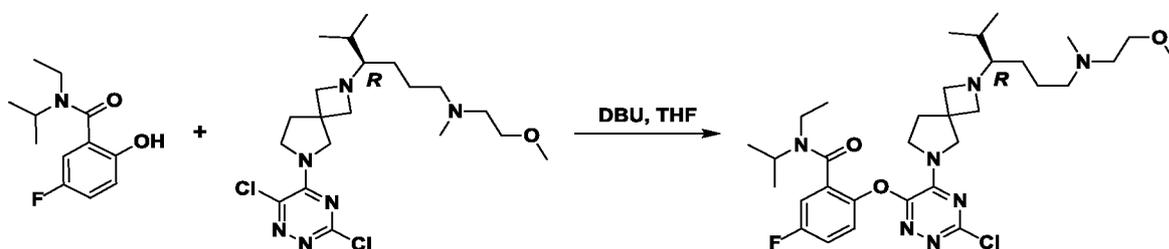
5 *Получение промежуточного соединения 225. (R)-4-(6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин*



10 **[0893]** К *(R)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметил-4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)гексан-1-амину* (промежуточное соединение **224**) (100 г) добавляли 2-МеТНФ (430 г) и ТЕА (68 г) и смесь охлаждали до температуры от -50 до -40 °С. 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазин (62 г) добавляли в 2-МеТНФ (172 г) и смесь перемешивали в течение 1–3 ч. Полученную смесь нагревали до температуры от -20 до -10 °С и добавляли водный раствор 7% NaHCO₃, смесь нагревали до 20–30 °С и перемешивали в течение 30–60 мин. Водный слой удаляли и органический слой промывали 10% Na₂SO₄ (500 г). Органический слой сушили, пропуская через молекулярные сита 4Å (220 г) и промывали 2-МеТНФ (180 г).
15 Указанное в заголовке промежуточное соединение получали с аналитическим выходом 90% в виде раствора 14,8% масс. в 2-МеТНФ.

20 *Соединение 393. (R)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид*

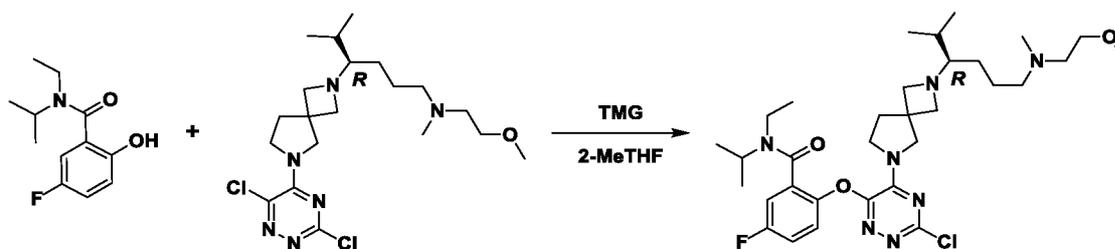
Способ А синтеза для промежуточного соединения 393.



25 **[0894]** Смесь *N-этил-5-фтор-2-гидрокси-N-изопропилбензамида* (промежуточное соединение **28**) (1,10 г, 4,88 ммоль), *(R)-4-(6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин* (промежуточное соединение **225**) (1,70 г, 3,82 ммоль) и DBU (750 мг, 4,93 ммоль) в

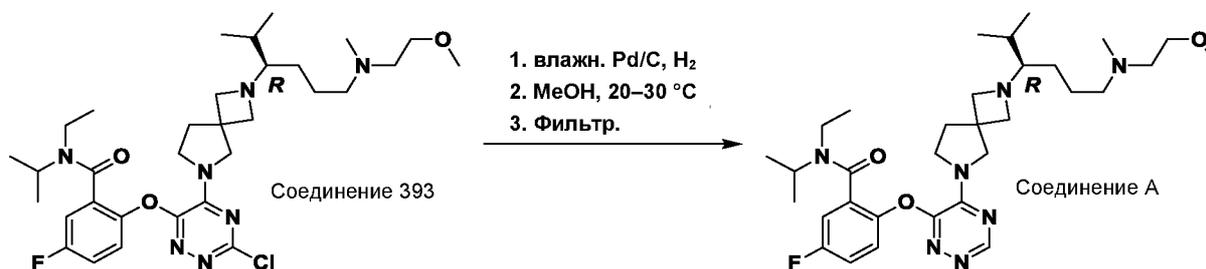
безводном THF (15 мл) перемешивали при 40 °С в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток разводили DCM (60 мл) и промывали H₂O (20 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали (MeOH/DCM = от 0% до 10%) с получением желтого масла (1,40 г), которое дополнительно разделяли с помощью СФХ на DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 250×50 мм, 10 мкм; Подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиака), А : В = 50 : 50 при 70 мл/мин; Темп. колонки: 38 °С; давление в насадке: 100 бар; темп. в насадке: 60 °С; темп. испарителя: 20 °С; Темп. триммера: 25 °С; длина волны: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

Способ А синтеза для промежуточного соединения 393.



[0895] К раствору (*R*)-4-(6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazоспиро[3.4]октан-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*,5-диметилгексан-1-амина (промежуточное соединение **225**) в 2-МеТНФ (676 г из 14,8% масс. раствора в 2-МеТНФ, 100 г откорректированного промежуточного соединения **225**) и *N*-этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-изопропилбензамида (промежуточное соединение **28**) (50,6 г) в 2-МеТНФ (40 г) при 20–30 °С добавляли тетраметилгуанидин (31 г) и смесь перемешивали в течение 40–48 ч. Добавляли водный раствор 7% NaHCO₃ (500 г) и смесь перемешивали в течение 30–60 мин. Водный слой удаляли и органический слой дважды промывали 4% водным раствором NaOH (2 × 500 г) и один раз 10% водным раствором Na₂SO₄ (500 г). Органический слой концентрировали при пониженном давлении (<40 °С) до 2,2~3,0 об. и три раза продували MeOH (1 × 790 г и 2 × 395 г) до тех пор, пока содержание как 2-МеТНФ, так и воды не составило ≤1,0%, с получением целевого соединения с 86% аналитическим выходом 60,1% масс. в виде раствора в метаноле.

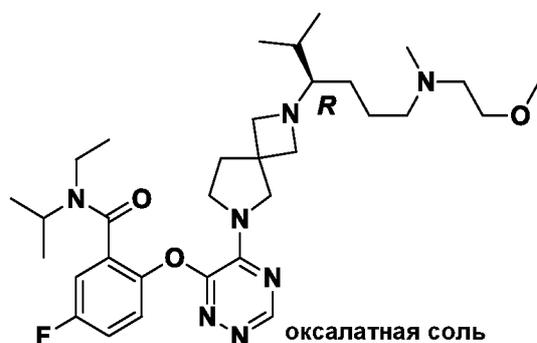
Соединение A. *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



5

[0896] Метаноловый раствор *(R)*-2-(3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (соединение 393) (163,93 г 60,1% масс. раствора в MeOH, 100 г в пересчете на соединение 393), палладий на углеродном носителе (10 г) и MeOH (316 г) перемешивали при 20–30 °С в атмосфере водорода (0,20–0,30 МПа) в течение 18 часов. Смесь фильтровали через диатомит (75 г) и осадок промывали MeOH (158 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (≤ 40 °С) до ~3 объемов, затем продували изопропилацетатом (IPAc, 870 г), концентрируя до ~3 объемов. Затем смесь разводили IPAc (696 г) и добавляли водный раствор 20% Na₂CO₃ (500 г). Смесь перемешивали в течение 30–60 мин. Водный слой удаляли. Органический слой промывали водой (500 г), затем концентрировали при пониженном давлении <45 °С до ~3 объемов. Указанное в заголовке промежуточное соединение получали приблизительно с 90% аналитическим выходом в виде 48,1% масс. раствора в IPAc.

20 **Пример 4. Синтез *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид оксалата (соединение A3)**



Соединение A3

с получением слабокристаллического Соединения **A1** в виде белого твердого вещества (выход 91,0%, 115,4 г). (Примечание. Небольшое количество затравочного материала, используемого в реакционной смеси, получали с помощью аналогичного протокола реакции в малом масштабе.

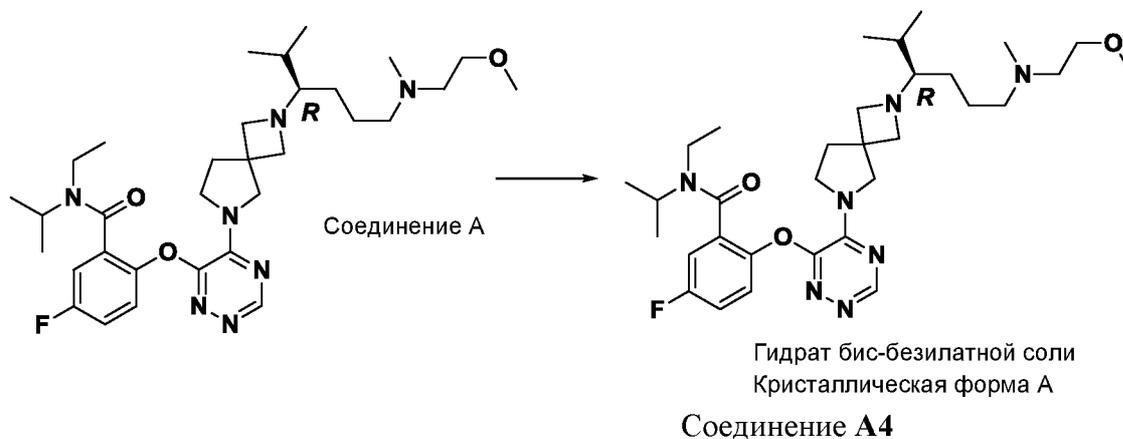
5 **[0902]** Перекристаллизация. Раствор слабокристаллического соединения **A1** (100 г), EtOH (166 г), очищенную воду (21,5 г) и IPAc (178 г) перемешивали при 20–30 °С в течение 0,5–2 ч для получения прозрачного раствора. Добавляли по каплям дополнительное количество IPAc (522 г) в течение 1–2 ч, а затем к смеси добавляли кристаллическое Соединение **A1** в качестве затравки кристаллизации (2 г, 2% затравки кристаллизации).
10 Затем смесь выдерживали в течение 18 ~20 ч, медленно добавляли IPAc (348 г) в течение 12 ч при температуре от 20 до 30 °С и суспензию перемешивали еще 55~60 ч. Продукт фильтровали, промывали IPAc (158 г) и сушили в вакууме при 20~30 °С с получением соединения **A1** в виде белого твердого вещества (выход 85%, 85,0 г, без примесей).

15 **[0903]** ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ = 11,60 (1H, уш.с), 10,8 (1H, уш.с), 8,52 (1H, с), 7,36 (3H, м), 3,97–4,20 (7H, м), 3,64–3,71 (4H, м), 3,47 (7H, м), 3,25 (2H, м), 3,05 (3H, м), 2,73 (3H, с), 2,10–2,45 (1H, м), 1,99 (1H, м), 1,78 (2H, м), 1,55 (2H, м), 0,83–1,12 (12H, м), 0,70 (2H, м).

[0904] ЖХМС (способ 7): R_t = 0,669 мин, полученное значение m/z: 600,5 [M+H]⁺.

20

Пример 6. Синтез кристаллической формы А гидрата (*R*)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли (соединение **A4) (эквивалентная вода не определена)**



25

[0905] 43,06 г бензолсульфоновой кислоты (2 эквивалента относительно свободного основания соединения **A**) добавляли к 840 мл смеси ацетона/воды 95/5 об./об. и растворяли. Добавляли 192,8 г раствора соединения **A** (содержащего 80 г API) в IPAc. Материал растворяли, получая прозрачный раствор. Добавляли еще 80 мл IPAc и доводили температуру до 25 °С. Добавляли 2% затравочного материала и перемешивали смесь в течение часа при 25 °С. Затем в течение 8 часов добавляли 28,8 об. (2312 мл) IPAc. После этого суспензию перемешивали в течение 18 ч при 25 °С. Суспензию фильтровали и промывали 320 мл смеси ацетон/вода/IPAc 23,75/1,75/75 об./об./об. Получали 122,91 г кристаллической формы **A** бис-безилатгидрата (эквивалентная вода не определена).

[0906] Специалисту в данной области будет понятно, что небольшое количество исходного затравочного материала, используемого в реакционной смеси, может быть получено с помощью аналогичного протокола реакции в малом масштабе без добавления затравки и ожидания спонтанного зародышеобразования. Исходный затравочный материал безилатной соли также получали в ходе экспериментов по скринингу солей. В этих экспериментах 100 мг свободного основания взвешивали в 2 мл флаконах, а затем добавляли 200 мкл этилацетата или ацетона для растворения свободного основания. К образцам добавляли 1 экв. противоионов (бензолсульфоновая кислота) и образцы перемешивали при 25 °С в течение 3 дней. Полученную суспензию центрифугировали и давали исходный затравочный материал.

[0907] Соответствующее количество кристаллической формы **A** гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли растворяли в дейтерированном DMSO и регистрировали спектр 1D ¹H ЯМР.

[0908] На спектрометре ЯМР Bruker AVANCE NEO-600 МГц, оснащенном зондом высокого разрешения Bruker 5 мм PA BBO 600S3 BB-H-D-05 Z-GRD и работающем под управлением программного обеспечения TOPSPIN 4.0, был проведен одномерный протонный эксперимент при температуре 300 К на образце в дейтерированном DMSO.

[0909] ¹ H ЯМР (600 МГц, dMSO-*d*₆) δ ч/млн. 0,69 (уш. с, 2 H) 0,82–0,98 (м, 9 H) 1,07 (уш. с, 4 H) 1,31–1,46 (м, 1 H) 1,51 (уш. д, *J* = 2,91 Гц, 1H) 1,69 (уш. д, *J* = 3,45 Гц, 2 H) 1,98 (уш. с, 1 H) 2,06–2,45 (м, 2 H) 2,77 (уш. с, 3 H) 2,87–3,19 (м, 3 H) 3,24 (уш. с, 1 H) 3,31 (с, 6 H) 3,64 (уш. с, 4 H) 3,71–4,59 (м, 7 H) 7,24–7,54 (м, 9 H) 7,61 (уш. д, *J* = 7,27 Гц, 4H) 8,45–8,60 (м, 1H) 9,24 (уш с, 1H) 9,44–9,82 (м, 1H).

Пример 7. Альтернативный синтез кристаллической формы А гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли (соединение А4) (эквивалентная вода не определена)

5 [0910] В колбу загружали смесь изопропанола/воды 95/5 (24 мл) и нагревали до 40 °С. Добавляли бензолсульфоновую кислоту (4,31 г; 98%). Затем добавляли 19,3 г раствора соединения А (содержащего 8 г соединения А) в IPAc. Добавляли еще 16 мл IPAc. Добавляли 2% затравочного материала и перемешивали смесь в течение 1 часа при 40 °С. Затем по каплям добавляли IPAc (115,2 мл) в течение 8 часов. Далее смесь
10 охлаждали до 0 °С в течение 15 часов. Суспензию фильтровали и влажный осадок промывали (IPA/H₂O 95/5)/IPAc 1/6 (32 мл). Влажный осадок сушили при 25 °С в течение 16 часов с получением 11,44 г кристаллической формы А бис-безилатгидрата (эквивалентная вода не определена).

15 **Кристаллическая форма А**

[0911] Кристаллическая форма А гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси) бензамид бис-безилатной соли может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой.

20 [0912] Порошковую рентгенографию (XRPD) выполняли на дифрактометре PANalytical Empyrean. Прибор оснащен рентгеновской трубкой Cu-Kα с настраиваемой оптикой iCore и dCore для падающего и отраженного пучка соответственно. Соединение загружали в полость 16-мм держателя пробы с использованием методики обратной загрузки.

25 [0913] Пробы анализировали на XRPD с использованием следующего метода:

Трубка: Cu: К-альфа ($\lambda = 1.541874 \text{ \AA}$)

Генератор: напряжение: 45 кВ; Ток: 40 мА

Геометрия: Брегг-Брентано

Режим сканирования: непрерывное сканирование

30 Диапазон сканирования: 3–35 град.

Размер шага: 0,0131 град.

Время подсчета: 30 сек

Время оборота вращателя: 1 сек

Путь падающего луча (iCore)

Программ. щель дивергенции: автоматич.

Облучаемая длина: 10 мм

Щель Соллера: 0,03 рад

5 Маска 1: 14 мм

Маска 2: 6 мм

Ширина: 7,7 мм

Путь отраженного луча (dCore)

10 Противорассеивательная щель: автоматич.

Облучаемая длина: 10 мм

Щель Соллера: 0,04 рад

детектор: PIXcel3D- Medipix3 1x1

15 **[0914]** Специалисту в данной области будет понятно, что дифрактограммы и положения пиков, как правило, по существу не зависят от используемого дифрактометра и того, использовался ли какой-либо конкретный способ калибровки. Как правило, положения пиков могут отличаться на величину около $\pm 0,2^\circ$ два тета или менее. Интенсивности (и относительные интенсивности) каждого конкретного

20 дифракционного пика могут также варьировать в зависимости от различных факторов, включая, без ограничений, размер частиц, ориентацию, чистоту пробы и т. д.

[0915] Рентгеновская порошковая дифрактограмма содержать пики при углах 5,4, 7,2, 11,1, 11,9 и 21,7 градуса два тета $\pm 0,2$ градуса два тета. Рентгеновская порошковая дифрактограмма может дополнительно содержать по меньшей мере один пик,

25 выбранный из 13,7, 14,5, 14,7, 15,0, 16,5, 17,8, 19,0, 19,4, 20,1 градуса два тета $\pm 0,2$ градуса два тета.

[0916] Форма А может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в таблице 2.

30 **[0917]** Форма А может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в таблице 2, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%, более предпочтительно более около 15%. Однако специалисту в данной области будет понятно, что относительная

интенсивность пиков может варьироваться между различными образцами и различными измерениями на одном и том же образце.

[0918] Форма А также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на **ФИГ. 1**.

- 5 **[0919]** В таблице 2 представлены пиковые списки и относительная интенсивность XRPD кристаллической формы А гидрата (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-(5-(2-(6-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид бис-безилатной соли (соли BSA) (**ФИГ. 1**).

10 **Таблица 2. Пиковые списки и относительная интенсивность для XRPD формы А**

Положение [°2 θ .]	Rel. инт. [%]
5,3965	16,30
7,1906	23,69
9,2513	8,14
9,4433	7,39
11,0719	11,34
11,9144	73,29
12,3921	29,17
12,5717	22,93
12,8791	8,93
13,6790	26,58
13,8694	15,67
14,4793	38,19
14,7398	55,26
14,9599	56,99
15,8715	20,66
16,4606	22,37
17,0459	20,43
17,4421	34,59
17,8203	46,78
18,2871	30,73
18,9573	43,91
19,4485	41,00

20,1190	35,53
20,7356	18,05
21,0535	30,09
21,6801	100,00
22,0236	18,06
22,7925	29,92
23,5044	41,92
23,9959	43,96
24,5555	31,47
25,1401	25,01
25,7588	59,24
26,0910	53,05
26,6137	39,47
27,5409	24,89
28,5493	22,44
29,1699	13,97
30,1441	21,01
31,2560	14,66
31,8783	16,47
32,7054	17,11
33,2797	24,40
33,9762	15,63

Соединение **A4** описанное в настоящем документе, раскрыто в патентной публикации PCT/CN2021/100466 (подана 17 июня 2021 г.), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

5

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

[0920] Аналитическая информация в соединениях выше или в таблицах ниже была получена с использованием аналитических способов, описанных ниже.

10 *Способы ЯМР*

[0921] Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance III 400 при температуре окружающей среды (298,6 К) с использованием внутренней

блокировки дейтерия, оснащенном 5 мм зондирующей головкой BBO 400MHz S1 с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.

- 5 [0922] Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Varian 400-MR при температуре окружающей среды (298,6 К) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном зондирующей головкой Varian 400 4NUC PFG с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.
- 10 [0923] Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Varian 400-VNMRS при температуре окружающей среды (298,6 К) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном зондирующей головкой Varian 400 ASW PFG с z-градиентами, работающем на частотах 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J
- 15 выражены в Гц.
- [0924] Некоторые эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker AVANCE III HD 300 при температуре окружающей среды (298,6 К) с использованием внутренней блокировки дейтерия, оснащенном 5 мм зондирующей головкой PA BBO 300S1 BBF-H-D-05 Z с z-градиентами, работающем на частотах 300 МГц для протона и 75 МГц для
- 20 углерода. Химические сдвиги (δ) представлены в частях на миллион (ч/млн). Значения J выражены в Гц.

ЖХМС (жидкостная хроматография / масс-спектрометрия)

Общая процедура

- 25 [0925] Измерение посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы (DAD) или ультрафиолетового детектора и колонки, как указано в соответствующих методах. Данные ВЭЖХ приведены ниже в таблице 3. При необходимости были включены дополнительные детекторы (см. Таблицу 3 и 4 ниже).
- 30 [0926] Поток из колонки довели до масс-спектрометра (МС), который был сконструирован с источником ионного давления. Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания...) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную

молекулярную массу (ММ) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.

5 [0927] Соединения описаны их экспериментальным временем удерживания (R_t) и ионами. Если в таблице данных не указано иное, указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M-H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно ионизируемым, указывается тип аддукта (например, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул с несколькими изотопами (Br, Cl и т.д.) указанное значение представляет собой значение, полученное для самой низкой изотопной массы. Все результаты были
10 получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым методом.

[0928] Здесь и далее в настоящем документе «SQD» означает «одинокый квадрупольный детектор» (англ. Single Quadrupole Detector), «КТ» — комнатная температура, «ВЕН» — мостиковый гибрид этилсилоксана / диоксида кремния (англ. bridged ethylsiloxane/silica hybrid), «HSS» — диоксид кремния повышенной прочности
15 (англ. High Strength Silica), «DAD» — диодно-матричный детектор (англ. Diode Array).

Таблица 3. Коды метода ЖХМС

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время прогона
					Колонка Т	
1	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 мм, 5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,04% TFA; Подвижная фаза В: ACN с 0,02% TFA	100% А выдерживали в течение 1 мин., применяли градиент А от 100% А до 40% А за 4 мин и от 40% А до 15% А за 2,5 мин. и затем возвращали к 100% А за 2 мин и выдерживали в течение 0,5 мин. Время восстановления — 0,5 мин.	0,8 — 50	10

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время прогона
					Колонка Т	
2	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 мм, 5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,04% TFA; Подвижная фаза В: ACN с 0,02% TFA	Сначала 90% А выдерживали в течение 0,8 мин. Затем применяли градиент 20% А и 80% В за 3,7 мин. и выдерживали в течение 3 мин. И затем возвращали к 90% А за 2 мин и выдерживали в течение 0,5 мин. Время восстановления — 0,5 мин.	0,8 — 50	10
7	Agilent LC 1260 MS6120	XBridge C18, 4,6 x 150 мм, 3.5 мкм	Подвижная фаза А 0,05% TFA в H ₂ O Подвижная фаза В 0,05% TFA в ACN	Время (мин) А% В% Начальное 95 5 11,0 65 35 13,0 5 95 15,0 5 95 16,0 95 5 20,0 95 5	1,5 — 45	20

Скорость потока в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах

Аналитическая SFC

Общая процедура для способов СФХ

- 5 [0929] Измерения СФХ проводили с использованием аналитической системы сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), состоящей из бинарного насоса для подачи углекислого газа (CO₂) и модификатора, автодозатора, колоночного термостата, детектора с диодной матрицей, оснащенного проточной ячейкой высокого давления до 400 бар. Данные аналитической СФХ представлены ниже в таблице 4. При
- 10 установке с масс-спектрометром (МС) поток из колонки довели до (МС). Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания...) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную молекулярную массу (ММ) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего
- 15 программного обеспечения.

Таблица 4. Данные аналитической СФХ

Код метода	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока	Время прогона
				Т кол.	BPR
11	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ , В: EtOH (0,05% DEA)	от 5% до 40% В за 4 мин и поддержание 40% в течение 2,5 мин, после чего 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм

Скорость потока в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах, обратное давление (BPR) в барах или фунт-силе на квадратный дюйм (psi). «ACN» означает ацетонитрил; «MeOH» означает метанол; «EtOH» означает этанол; «DEA» означает диэтиламин. Все другие сокращения, используемые выше в таблице 4, определены ранее.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1) *Анализ однородной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) менина/МЛЛ*

[0930] В необработанный белый 384-луночный микротитрационный планшет добавляли 40 нл 200X испытуемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина, меченного хелатом тербия (получение см. ниже) в аналитическом буфере (40 mM Трис HCl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT (дитиотреитол) и 0,05% Pluronic F-127). После инкубации тестируемого соединения и меченного хелатом тербия менина в течение 30 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X пептида FITC-MBM1 (FITC-β-аланин-SARWRFPARPGT-NH₂) («FITC» означает флуоресцеин изотиоцианат) в аналитическом буфере, микротитрационный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, а смеси для анализа инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менин·FITC-MBM1, присутствующего в аналитической смеси, определяют путем измерения гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) пары донорный/акцепторный флуорофор тербия/FITC с помощью микропланшетного ридера EnVision (длина волны возбуждения 337 нм / длина волны излучения тербия 490 нм / длина волны излучения FITC 520 нм) при температуре окружающей среды. Степень резонансного переноса энергии флуоресценции (величина HTRF) выражается как отношение интенсивностей флуоресцентного излучения флуорофоров FITC и тербия

($F^{em} 520 \text{ нм} / F^{em} 490 \text{ нм}$). Конечные концентрации реагентов в анализе связывания: 200 пМ меченного хелатом тербия менина, 75 нМ пептида FITC-MBM1 и 0,5% DMSO в аналитическом буфере. Титрование исследуемых соединений по принципу «доза-ответ» проводится по 11-точечной схеме четырехкратного последовательного разведения, начиная, как правило, с 10 мкМ.

[0931] Эффективность соединения определяли путем первого вычисления % ингибирования в каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{НС} - \text{LC}) - (\text{HTRF}^{\text{соединения}} - \text{LC})) / (\text{НС} - \text{LC}) * 100 \text{ (уравнение 1)},$$

где LC и НС представляют собой значения HTRF для анализа в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-MBM1 за связывание с менином, и $\text{HTRF}^{\text{соединения}}$ представляет собой измеренное значение HTRF в присутствии тестируемого соединения. Значения НС и LC HTRF представляют собой среднее значение по меньшей мере 10 повторов на один планшет.

Для каждого тестируемого соединения строили график зависимости % ингибирования от логарифма концентрации тестируемого соединения, а значение IC50 получали в результате подгонки этих данных под уравнение 2:

$$\% \text{ ингибирования} = \text{нижняя часть} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log [\text{cmpd}]) * h)}) \text{ (уравнение 2)},$$

где «низ» и «верх» являются нижней и верхней асимптотами кривой доза-ответ соответственно, IC50 — концентрация соединения, обеспечивающая 50%-ное ингибирование сигнала, h — коэффициент Хилла.

[0932] Подготовка мечения менина криплатом тербия. Менин (метка 1-610-6xhis, 2,3 мг/мл в 20 мМ Hepes (2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновая кислота), 80 мМ NaCl, 5 мМ DTT (дитиотреитол), pH 7,5) метили криплатом тербия следующим образом. 200 мкг менина подвергали замене буфера в 1х буфере Hepes. 6,67 мкМ менина инкубировали с 8-кратным молярным избытком NHS (N-гидроксисукцинимид)-тербия криплатом в течение 40 минут при комнатной температуре. Половину меченого белка очищали от свободной метки путем проведения реакции над колонкой NAP5 с буфером для элюирования (0,1 М Hepes, pH7 + 0,1% BSA (бычий сывороточный альбумин)). Другую половину элюировали 0,1 М фосфатно-солевым буфером (PBS), pH7. Было собрано 400 мкл элюента для каждой аликвоты и заморожено при -80 °С. Конечная концентрация белка менина, меченого тербием, составляла 115 мкг/мл в буфере Hepes и 85 мкг/мл в буфере PBS соответственно.

Белковая последовательность менина (SEQ ID NO: 1):

[0933]

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRV
 5 IPTNVPELTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVS
 SRELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLR
 DVHLALSEDHAWVVFPGNQEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKG
 SYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALG
 10 NLADLEELEPTPGRPDPLTYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREAL
 QAWADTATVIQDYNCREDEEIYKEFFEVDVIVNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
 GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVR
 QKVRIVSREAEAAEAEERPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPKKPALDKGLGTGQG
 AVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLV
 ATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

15

2a) Анализ пролиферации

[0934] Антипролиферативный эффект тестируемых соединений ингибиторов
 взаимодействия белков менина/MLL оценивали в клеточных линиях лейкоза
 человека. Клеточная линия MOLM-14 имеет транслокацию MLL и экспрессирует
 20 слитый с MLL белок MLL-AF9 соответственно, как и белок дикого типа из второго
 аллеля. Также были протестированы клетки OCI-AML3, несущие мутацию гена
 NPM1c. Клеточные линии с перегруппировкой MLL (например, MOLM-14) и
 клеточные линии с мутацией NPM1c демонстрируют повышенные сигнатуры
 экспрессии генов HOXA/MEIS1, как у стволовых клеток. В качестве контрольной
 25 линии клеток, содержащей два аллеля дикого типа *MLL (KMT2A)*, использовали КО-52,
 чтобы исключить соединения, проявляющие общее цитотоксическое действие.

[0935] Клетки MOLM-14 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с
 добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone), деактивированной
 нагреванием, 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 скг/мл гентамицина
 30 (Gibco). Линии клеток КО-52 и OCI-AML3 размножали в альфа-MEM (Sigma Aldrich) с
 добавлением 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки
 (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). В
 процессе культивирования количество клеток поддерживалось на уровне 0,3–2,5 млн.
 клеток в мл, а число пассажей не превышало 20.

[0936] Для оценки антипролиферативного эффекта 200 клеток MOLM-14, 200 клеток OCI-AML3 или 300 клеток KO-52 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой фиксацией (Costar, каталожный номер 7007). Количество клеток для посева выбирали на основе кривых роста для обеспечения
 5 линейного роста на протяжении всего эксперимента. Исследуемые соединения добавляли в различных концентрациях, содержание DMSO нормировали к 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 суток при 37°C и 5% CO₂. Рост сфероидов измеряли в режиме реального времени с помощью визуализации живых клеток (IncuCyteZOOM, Essenbio, 4-кратный объектив), получая изображения на 8-й день. Конфлюэнтность (%)
 10 как показатель размера сфероида определяли с помощью встроенного аналитического инструмента.

[0937] Для того чтобы определить влияние исследуемых соединений с течением времени, в каждой лунке рассчитывали конфлюэнтность как меру размера сфероидов. В качестве исходного уровня для LC (низкий контроль) использовали конфлюэнтность
 15 при наибольшей дозе эталонного соединения, а конфлюэнтность клеток, обработанных DMSO, использовали как 0% цитотоксичности (НС, высокий контроль).

[0938] Абсолютные значения IC₅₀ рассчитывали как процент изменения конфлюэнтности следующим образом:

LC = низкий контроль: клетки, обработанные, например, 1 мкМ цитотоксического
 20 агента стауроспорина, или, например, клетки, обработанные высокой концентрацией альтернативного эталонного соединения;

НС = высокий контроль: средняя конфлюэнтность (%) (клетки, обработанные (DMSO));
 % эффекта = $100 - (100 * (\text{образец-LC}) / (\text{НС-LC}))$; и

для расчета IC₅₀ использовали GraphPad Prism (версия 7.00). Для построения графика
 25 зависимости % эффекта от Log₁₀ концентрации соединения использовали уравнение «доза-ответ» с переменным наклоном и фиксацией максимума на 100%, а минимума на 0%.

2b) *Анализ экспрессии мРНК MEIS1*

[0939] Экспрессию мРНК MEIS1 при обработке соединением исследовали методом
 30 Quantigene Singleplex (Thermo Fisher Scientific). Эта технология позволяет проводить прямое количественное определение мРНК-мишеней с помощью зондов, гибридизирующихся с определенными интересующими последовательностями мишеней, а сигнал детектируется с помощью многорежимного планшетного ридера

Envision (PerkinElmer). Для данного эксперимента использовали клеточную линию MOLM-14. Клетки высевали в 96-луночные планшеты из расчета 3750 клеток на лунку в присутствии возрастающих концентраций соединений. После 48-часовой инкубации с соединениями клетки лизировали в буфере для лизиса и инкубировали в течение 45 минут при 55 °С. Лизаты клеток смешивали со специфическим зондом захвата MEIS1 человека или специфическим зондом RPL28 (Ribosomal Protein L28) человека в качестве контроля нормализации, а также с блокирующими зондами. Затем лизаты клеток переносили в гибридизационный планшет Custom Assay (Thermo Fisher Scientific) и инкубировали в течение 18–22 часов при 55 °С. Затем планшеты промывали для удаления несвязанных материалов и последовательно добавляли преамплификаторы, амплификаторы и меченый зонд. Сигналы (= количество генов) измеряли с помощью многорежимного планшетного ридера Envision. IC₅₀ рассчитывали методом моделирования доза-ответ с использованием соответствующего программного обеспечения. Для всех генов, не являющихся домашними генами, ответ равнялся подсчетам с поправкой на фон и относительную экспрессию. Для каждого образца сигнал каждого исследуемого гена (с вычитанием фона) делился на сигнал нормализующего гена (RPL28 : с вычитанием фона). Кратность изменения рассчитывали путем деления нормализованных значений для обработанных образцов на нормализованные значения для образца, обработанного DMSO. Кратность изменения каждого целевого гена использовали для расчета IC₅₀.

[0940] Результаты измерения представлены ниже в таблице 5.

Таблица 5. Биологические данные – анализы HTRF, пролиферации и экспрессии мРНК MEIS1

Номер соединения	HTRF – инкубация 30 мин IC ₅₀ (нМ)	MEIS 1 IC ₅₀ (мкМ)	анализ сфероидов_OneTime MOLM-14 IC ₅₀ (мкМ)	OCI-AML 3 IC ₅₀ (мкМ)	анализ сфероидов_OneTime KO-52 IC ₅₀ (мкМ)
11	0,11	0,018	0,021	0,21	8,38
A	0,09	0,02	0,021	0,091	6,85
A3	0,098	0,017	0,017	0,12	7,75
A1	0,18	0,017	0,011	0,08	

3) *ФК мышц (In vivo T_{1/2} и пероральная биодоступность)*

[0941] Фармакокинетику (ФК) *in vivo* оценивали натошак у мышей-самцов линии CD-1 (возраст 6–8 недель) после однократного внутривенного (в/в, 0,5 или 1,0 мг/кг при введении 2,5 мл/кг) или перорального (п/о, 5 мг/кг при введении 10 мл раствора/кг) введения исследуемого препарата в 20% (масс:об) растворе HP-β-CD или в воде без пирогенов.

[0942] Образцы плазмы и/или цельной крови собирали из дорсальной плюсневой вены в нужные моменты времени путем серийного капиллярного микрозабора (около 0,03 мл) с использованием EDTA в качестве антикоагулянта. Концентрации соединения в образцах плазмы и крови анализировали квалифицированным методом ЖХ-МС/МС. *In silico* анализ основных фармакокинетических параметров проводился с использованием WinNonlin (Phoenix™, версия 6.1) или аналогичного программного обеспечения.

4) *Метаболическая стабильность в микросомах печени человека/мышь*

Процедура эксперимента

[0943] Целью данного исследования является измерение *in vitro* метаболической стабильности испытуемого соединения (соединений) в микросомах печени человека и мыши и получение количественной информации о скорости метаболического оборота (т. е. определение кажущегося собственного клиренса исследуемого соединения).

[0944] Испытуемые образцы готовили в маточной концентрации 10 mM в DMSO. Для определения метаболического оборота готовили рабочий раствор, добавляя 2 мкл 10 mM DMSO маточного раствора исследуемого соединения или положительного контроля к 198 мкл ацетонитрила (конечная концентрация 100 мкМ).

[0945] Инкубацию проводили следующим образом: Сначала микросомы печени размораживали на льду и готовили мастер-раствор, содержащий микросомы печени в 100 mM PBS (фосфатно-солевом буферном растворе) при pH 7,4. Затем в инкубационные планшеты добавляли раствор микросом печени и 10 mM NADPH (никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат) (ММ: 833,4 г/моль; Roche Diagnostics GmbH, Германия. Растворяли в фосфатном буфере (100 ммоль/л, pH 7,4). Смесь перемешивали в течение 10 секунд и предварительно нагревали в инкубационном планшете при 37 °C в течение 10 минут. Для начала метаболической реакции в инкубационный планшет добавляли 5 мкл 100 мкМ рабочего раствора исследуемого соединения или соединений положительного контроля (конечная концентрация исследуемого вещества = 1 мкМ). Конечная реакционная смесь должна содержать 1 mM

NADPH, 0,5 мг/мл белка микросом и 1 мкМ исследуемого соединения или соединения положительного контроля в 100 мМ PBS при pH 7,4. Процентное содержание органического растворителя в инкубационной смеси составляет 1% с DMSO ≤ 0,02%.

5 [0946] Реакцию гасили, перенося 50 мкл инкубируемой смеси в выбранные моменты времени в планшет для гашения, содержащий 200 мкл холодного метанола. После отбора проб во все моменты времени планшет для гашения центрифугировали при 4000 об/мин в течение 40 минут для осаждения белка. В общей сложности 90 мкл супернатанта переносили в аналитический планшет и добавляли в каждую лунку сверхчистую воду H₂O для проведения анализа ЖХ/МС/МС. Все инкубации и анализ 10 выполняли в двух повторностях.

Анализ данных

15 [0947] Все расчеты проводили с использованием Microsoft Excel. Величину наклона, k, определяли путем линейной регрессии натурального логарифма остаточного процента материнского препарата по отношению к кривой времени инкубации. Результаты измерения представлены ниже в таблице 6.

[0948] Период полувыведения *in vitro* (*in vitro* t_{1/2}) определяли по величине наклона:

$$in\ vitro\ t_{1/2} = - (0,693/k)$$

20 Конверсию *in vitro* t_{1/2} (в мин) в *in vitro* внутренний клиренс (*in vitro* CL_{int}, в мкл/мин/мг белков) выполняли с использованием следующего уравнения:

$$in\ vitro\ Cl_{int} = \left(\frac{0,693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{объем инкубации (мкл)}}{\text{объем белков (мг)}} \right)$$

Таблица 6. ФК и метаболическая стабильность у мышей

№ примера	Агент для приготовления лек. формы	In vivo T _{1/2} (в/в) (ч)	Биодоступность (п/о) (%)	Человеч. LM Clint (мкл/мин/мг)	Мыш. LM Clint (мкл/мин/мг)
A	HP-β-CD	6.7	17	19	<7.5
A3	Вода без пирогенов	9.0	34	19	<7.5
11	HP-β-CD	Н/А	Н/А	14	<7.5

«Н/А» — не анализировали

25 5) Протокол определения фармакодинамической (ФД) активности в подкожных (п/к или П/К) ксенотрансплантатах клеток MOLM-14 или OCI-AML3

Исследуемые агенты и контроли

5 [0949] Соединение **A3** было приготовлено в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP- β -CD) таким образом, чтобы его общий объем составлял 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу для животного массой 20 г. Дозы корректировали по индивидуальной массе тела каждый день. Рабочие исходные растворы соединения **A3** готовили один раз в неделю для каждого исследования и хранили при комнатной температуре. Соединение **A3** вводили перорально (п/о) ежедневно.

10 *Анализ*

[0950] Фармакодинамическую активность (ФД) соединений *in vivo* оценивали в подкожных ксенотрансплантатах клеток MOLM-14 или клеток OCI-AML3. Бестимусных мышей NMRI (Crl:NMRI-Foxn1nu/-), имеющих опухоли MOLM-14 или OCI-AML3, обрабатывали 3 суточными дозами носителя или соединений. Образцы плазмы собирали через 23 часа после введения дозы на второй день, через 0,5 часа после введения конечной дозы и через 16 часов после введения конечной дозы, а образцы опухоли — через 16 часов после введения конечной дозы. Для изучения влияния соединений на экспрессию нескольких генов-мишеней менина-KMT2A (например, *MEIS1*, *MEF2C*, *FLT3*) использовали технологию QuantiGene Plex (Thermo Fisher Scientific). Замороженные опухоли гомогенизировали, переносили в отдельные пробирки с лизирующими матрицами в буфере для лизиса и инкубировали в течение 30 минут при 55 °С. Лизаты клеток смешивали с захваченными зондами, гранулами Lumindex и блокирующими зондами, переносили в гибридизационный планшет Custom Assay (Thermo Fisher Scientific) и инкубировали в течение 18–22 часов при 54 °С. Затем планшеты переносили на магнитный сепарационный планшет и промывали для удаления несвязанных материалов с гранул с последующей последовательной гибридизацией преамплификаторов, усилителей и меченого зонда и последующим связыванием фикоэритрина со стрептавидином. Сигналы с гранул измеряли с помощью трехмерного прибора Lumindex FlexMap. Для всех генов, не являющихся домашними генами, ответ равнялся подсчетам с поправкой на фон и относительную экспрессию. Для каждого образца сигнал каждого исследуемого гена (с вычитанием фона) делился на сигнал нормализующего гена (RPL19, RPL28, ATP6V1A : с вычитанием фона). Кратность изменения рассчитывали путем деления нормализованных значений для

обработанных образцов на нормализованные значения для образца, обработанного DMSO. Полученные результаты показаны в таблицах 7 и 8.

5 **Таблица 7. Уровень экспрессии (% относительно носителя) выбранных генов из модели MOLM-14 п/к (средние значения и стандартные отклонения)**

Соединение АЗ (мг/кг)	<i>MEIS1</i>	<i>FLT3</i>	<i>MEF2C</i>
0	101,30 ± 15,06	104,80 ± 10,07	103,50 ± 11,02
3	83,49 ± 25,48	78,67 ± 20,74	85,50 ± 22,77
10	62,84 ± 4,06	74,91 ± 8,97	68,04 ± 14,43
30	23,16 ± 2,75	52,61 ± 4,51	27,83 ± 2,17
50	14,40 ± 3,39	36,14 ± 3,50	18,75 ± 2,38
100	10,97 ± 3,21	35,82 ± 1,10	14,18 ± 1,56

Таблица 8. Уровень экспрессии (% относительно носителя) выбранных генов из модели OCI-AML3 п/к (средние значения и стандартные отклонения).

Соединение АЗ (мг/кг)	<i>MEIS1</i>
0	100,30 ± 8,53
3	87,90 ± 39,75
10	48,81 ± 15,30
30	32,66 ± 3,71
50	23,83 ± 1,34
100	16,76 ± 1,92

10

[0951] В таблицах 7а и 8а показаны медианные значения на основе повторных экспериментов в оптимизированных условиях со свежими образцами опухолей.

15 **Таблица 7а. Уровень экспрессии (% относительно носителя) выбранных генов из модели MOLM-14 п/к (медианные значения и стандартные отклонения).**

Соединение АЗ (мг/кг)	<i>MEIS1</i>	<i>FLT3</i>	<i>MEF2C</i>
0	100,0 ± 13,5	100,0 ± 10,1	100,0 ± 11,0
3	83,7 ± 22,8	89,2 ± 20,7	87,7 ± 22,8
10	49,3 ± 5,9	79,8 ± 9,0	64,6 ± 14,4
30	14,7 ± 3,9	54,5 ± 4,5	28,8 ± 2,2
50	4,7 ± 1,1	37,6 ± 3,5	18,8 ± 2,4
100	3,3 ± 1,4	35,4 ± 1,1	13,6 ± 1,6

Таблица 8а. Уровень экспрессии (% относительно носителя) выбранного гена из модели OCI-AML3 п/к (медианные значения и стандартные отклонения).

Соединение А3 (мг/кг)	<i>MEIS1</i>
0	100,0 ± 11,2
3	71,2 ± 15,1
10	26,5 ± 4,3
30	25,1 ± 11,2
50	8,5 ± 2,2
100	9,4 ± 1,2

5 *6) Исследование эффективности в подкожной модели MOLM-14*

Исследуемые агенты и контроли

10 **[0952]** Соединение А3 было приготовлено в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP-β-CD) таким образом, чтобы его общий объем составлял 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу для животного массой 20 г. Дозы корректировали по индивидуальной массе тела каждый день. Рабочие исходные растворы соединения А3 готовили один раз в неделю для каждого исследования и хранили при температуре 25 °С.

Животные

15 **[0953]** Использовали самок бестимусных мышей NMRI (MOLM-14 SC) в возрасте приблизительно 6–8 недель и с весом приблизительно 25 г. Всем животным давали возможность акклиматизироваться и восстановиться после стресса, связанного с транспортировкой, в течение по меньшей мере 7 дней до использования в эксперименте. В свободном доступе предоставляли автоклавированную воду и обработанный облучением корм и животных содержали в 12-часовом цикле свет/темнота. Клетки, подстилку и бутылки для воды автоклавировали перед применением и меняли еженедельно. Дополнительные подробности представлены ниже в таблице 9.

Таблица 9. Культура тканей и реагенты для инъекций клеток

DPBS (фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко)
Теплоинактивированная фетальная бычья сыворотка
Среда RPMI 1640
L-глутамин

Гентамицин
Колба для культивирования T175
Роллерный флакон

Модель опухоли и способ культивирования клеток

5 [0954] Клетки ОМЛ MOLM-14 человека культивировали при 37 °С, 5% CO₂ в указанной полной культуральной среде (RPMI 1640 + 10% HI-FBS + 2 мМ L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали при логарифмическом росте и ресуспендировали в холодной (4 °С) бессывороточной среде, разработанной в Онкологическом институте имени Розуэлла Парка (RPMI) 1640.

[0955] Каждой мыши в правый бок вводили 5×10⁶ клеток MOLM-14 в 50% матригеле общим объемом 0,2 мл с помощью шприца объемом 1 куб. см и иглы 27-го калибра.

10

Дизайн исследования

[0956] Соединение **A3** вводили перорально (п/о) ежедневно.

[0957] День 0 представляет собой день имплантации опухолевых клеток и начала исследования.

15 [0958] Мышей, несущих п/к опухоли MOLM-14, рандомизировали на 16 день после имплантации опухоли и назначали группы лечения в соответствии с объемом опухоли (среднее значение ~130 мм³; n = 10/группу). Введение носителя или соединения **A3** (при 30 и 100 мг/кг) начинали в тот же день с ежедневным пероральным введением дозы в течение 21 дня. Плазму собирали через 1, 2, 4, 8 и 23 часа после последней дозы
20 (n = 4–5/группу/временную точку) для анализа ФК (фармакокинетики).

Наблюдение за животными

[0959] Объем п/к опухоли измеряли для каждого животного 2–3 раза в неделю или более в течение всего исследования.

25

Расчеты

[0960] Объем опухоли рассчитывали по формуле:

объем опухоли (мм³) = (D×d²/2), где «D» обозначает наибольший диаметр, а «d» наименьший диаметр опухоли, определяемые по измерениям штангенциркулем.

Данные объема опухоли графически отображали как средний объем опухоли \pm станд. ош. среднего (СОС).

[0961] % Δ TGI определяли как разность между средней опухолевой нагрузкой группы лечения и контрольной группы, рассчитываемую по формуле
 5 % Δ TGI = $[(TV_c TV_{c0})(TV_t TV_{t0})]/(TV_c TV_{c0}) \times 100$, где «TV_c» представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TV_{c0}» представляет собой среднюю начальную опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TV_t» представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в получавшей лечение группе, а «TV_{t0}» представляет собой среднюю исходную опухолевую нагрузку в группе лечения.

10 % TGI определяли как разность между

[0962] средними объемами опухолей групп лечения и контрольных групп рассчитываемую следующим образом:

% TGI = $((TV_c TV_t)/TV_c) \times 100$, где «TV_c» представляет собой средний объем опухоли контрольной группы, а «TV_t» представляет собой средний объем опухоли группы
 15 лечения. В соответствии с критериями Национального онкологического института TGI $\geq 60\%$ считается биологически значимым.

[0963] % регрессии опухоли (TR), количественно определяемый для отражения связанного с лечением снижения объема опухоли по сравнению с исходным уровнем, независимо от исходного уровня контрольной группы, рассчитывали как %TR = (1-
 20 среднее (TV_i/TV_{i0})) x 100, где «TV_i» представляет собой опухолевую нагрузку отдельных животных в группе лечения, а «TV_{i0}» представляет собой начальную опухолевую нагрузку животного.

Анализ данных

25 **[0964]** Объемы опухолей наносили на график с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad версии 7 или 8). Статистическую значимость для большинства исследований оценивали для групп, получавших соединение **A3**, по сравнению с контрольными группами, получавшими носитель НРβ CD, в последний день исследования, когда в каждой группе оставались 2/3 или более мышей. Различия
 30 между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

[0965] Статистическую значимость для объема опухоли животного рассчитывали на основании линейной модели со смешанными эффектами (LME) с помощью программного обеспечения R вер. 3.4.2 (с использованием приложения Shiny вер. 4.0 собственной разработки Janssen), при этом лечение и время рассматривались в качестве

фиксированных эффектов, а животные — как случайный эффект. Логарифмическое преобразование выполняли, если отдельные продольные траектории ответа были нелинейными.

5 [0966] Информацию, полученную в рамках данной модели, использовали для проведения попарных сопоставлений лечения объемов опухолей с контрольной группой или между всеми группами лечения. Результаты представлены на **ФИГ. 2**.

10 7) *Кардиоэлектрофизиологические эффекты исследуемых соединений в синхронно бьющихся кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека (hSC-CM), с использованием Ca^{2+} -флуоресцентного анализа (СТСМ человека)*

Протокол

[0967] Соединения тестировали в 96-луночных планшетах.

15 [0968] Соединения тестировали в концентрации 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,5 мкМ, 1 мкМ, 2,5 мкМ и 5 мкМ (n = 4 на дозу) на Cor.4U ®-Cardiomyocytes или iCell® Cardiomyocytes2.

[0969] Альтернативно, соединения тестировали в концентрации 0,1 мкМ, 0,3 мкМ; 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ и 30 мкМ (n = 4 на дозу), в основном на iCell® Cardiomyocytes2.

[0970] Положительные и отрицательные контроли

20	Дофетилид	при 3 нМ
	Изопротеренол	при 100 нМ
	Нимодипин	при 100–300 нМ
	Цетирезин	при 3 мкМ

Носитель-контроль: Диметилсульфоксид (DMSO). Растворы соединения в DMSO или его растворителе (конечная концентрация 0,1% DMSO; n = 8).

25

Приготовление исследуемого вещества и контролей

30 [0971] Тестируемые соединения растворяли в DMSO в 1000-кратных планируемых концентрациях. Был изготовлен «материнский планшет», содержащий исследуемые соединения, а также положительные и отрицательные контроли в 1000-кратных конечных концентрациях. В день эксперимента эти исходные растворы разводили раствором Tyrode (Sigma), дополненным 10 мМ HEPES (Gibco), до 2-кратной концентрации (в круглодонных планшетах для соединений). Конечная концентрация DMSO в испытуемых растворах и контрольном носителе составляла 0,1%.

Клетки

[0972] hSC-CM (Cor.4U[®] Cardiomyocytes) получали из CDI (Ncardia, Германия). Клетки предварительно размножают и высевают в покрытые фибронектином 96-луночные планшеты с плотностью, достаточной для формирования монослоя, и поддерживают в культуре в инкубаторе (37°C, 5% CO₂) в соответствии с инструкциями поставщика клеток.

[0973] Кардиомиоциты второй линии, полученные из hSC, названные iCell[®] Cardiomyocytes2, были приобретены у компании FUJIFILM Cellular Dynamics (США). Эксперименты с исследуемыми препаратами проводят через 5–7 дней после высадки клеток на планшет, чтобы получить живой, бьющийся монослой hiPSC-производных кардиомиоцитов. Монослой бьющихся клеток в 96-луночных планшетах обычно берут из 2 флаконов замороженных кардиомиоцитов iCell[®]2 (≈5 млн. клеток/флакон), которые будут внесены у три 96-луночных планшета (≈50К/лунку).

15 *Перед началом эксперимента*

[0974] По меньшей мере за час до начала экспериментов обычную клеточную среду заменяли раствором Тироде с кальциевым красителем (см. ниже).

[0975] Краситель Cal520 (AAT Bioting) растворяли в 11 мл раствора Тироде с добавлением 10 мМ HEPES и нагревали до 37 °С перед добавлением к клеткам.

20 **[0976]** Из каждой лунки удаляли 35 мкл клеточной культуральной среды и заменяли ее 35 мкл предварительно прогретого раствора красителя Cal 520 и инкубировали планшет в течение 45 мин при 37 °С / 5% CO₂. Клетки инкубировали в течение 5 мин при 37 °С.

Эксперимент

25 **[0977]** Спонтанная электрическая активность регистрируется с помощью сигнализации флуоресцентного кальциевого красителя Cal520[™] (AAT Bioquest). Этот краситель интегрирует общую внутриклеточную активность кальция по всей лунке. Флакон красителя Cal520 (50 мкг, ММ: 1103/моль) растворяют в 50 мкл DMSO для получения исходного раствора 0,9 мМ. 50 мкл исходного раствора красителя добавляли к 10 мл раствора Тироде для получения концентрации красителя 4,5 мкМ. Затем в каждую лунку добавляли 35 мкл раствора красителя, чтобы получить конечную концентрацию красителя 1,58 мкМ. Текущий протокол окрашивания для этого анализа СТСМ человека был разработан недавно (Ivan Kopljar et al, Journal of Pharmacological and toxicological methods 2018. 91: 80-86; Lu et al., Tox Sci 2019. 170 (2): 345-356).

[0978] Флуоресцентные сигналы (морфология транзиента Ca^{2+}) измеряли с помощью системы Functional Drug Screen System (FDSS/ μ Cell; Hamamatsu, Япония) и последующий анализ записей проводили в автономном режиме с использованием соответствующего программного обеспечения, например Notocord.

5 [0979] Планшет с клетками загружали в FDSS/ μ Cell для прогона: Транзиенты Ca^{2+} измеряли в течение 4 минут для проверки синхронного биения кардиомиоцитов в каждой лунке. Все 96 лунок измеряли одновременно (интервалы отбора проб: 0,06 с, короткое время воздействия: 10 мс; длина волны возбуждения 480 нм; длина волны излучения 540 нм; FDSS/ μ Cell нагревали до 37 °C). Когда все показывали синхронное
10 биение, 96-луночный планшет измеряли повторно 3 раза (для проверки синхронного биения во всех 96 лунках на исходном уровне, не соответствующие заданным критериям лунки исключались из исследования и не обрабатывались соединением):

T = 0: период контроля (от -5 до -1 мин) + добавление соединения, последующее в течение 3 мин.

15 T = 30: измерено от 29 до 34 мин после добавления соединения

[0980] На стадии добавления соединения 100 мкл соответствующих дважды концентрированных тестовых растворов одновременно пипетировали в каждую лунку.

[0981] Данные анализировали в автономном режиме с использованием соответствующего программного обеспечения, например Notocord-Hem (версия 4.3).

20 [0982] Измерялись следующие параметры морфологии транзиентов Ca^{2+} :

- скорость биения (BR)
- амплитуда транзиента Ca^{2+} (Amp)
- CTD_{90} : Длительность транзиента Ca^{2+} при 90% (время до 90% от исходного базового значения).

25 [0983] Присутствие различных «подобных аритмии» активностей также было отмечено в течение экспериментальных периодов. Они включали:

- «ранние последеполяризационные» (EAD-подобные) события (определяются как «дополнительный небольшой пик формы волны транзиента, следующий за начальным пиком транзиента»);
- 30 ● «подобные желудочковой тахикардии» (VT-подобные) события (определяемые как очень высокая скорость биения) или
- «события, подобные фибрилляции желудочков» (VF-подобные) (определяются как «формы волн Ca^{2+} малой амплитуды, высокой скорости с нерегулярностями и неизмеряемыми переходными потенциалами»);

- «прекращение биения» клеток (транзиенты Ca^{2+} не наблюдаются).

Если вызванные соединениями изменения сигнала кальциевого транзиента не могли быть проанализированы программным обеспечением, то эти сигналы идентифицировались как «ниже уровня качественного анализа» (BQL, *англ.* below quality analyses level).

Анализ данных

[0984] Данные, измеренные с FDSS- μ Cell, копировались для автономного анализа, анализировались и загружались в SPEC-II (наша система оперативного управления) для дальнейшего анализа. Значения переменных до и после введения препарата были собраны и перенесены в рабочую книгу Excel.

[0985] Все значения (фактические единицы и процентные изменения по сравнению с исходными значениями) выражены в виде медианы (минимальной и максимальной). Изменения по сравнению с соответствующими исходными значениями (в фактических единицах), наблюдаемые в группе соединения, сравнивали с изменениями в группе контроля с растворителем с помощью теста Вилкоксона — Манна — Уитни. Проводились двухфакторные тесты с поправкой на множественность Бонферрони. Поскольку в каждой из 10 групп лечения по сравнению с группой растворителя, альфа-уровень 0,05/10 (0,005) считался отражающим статистически значимое отличие от группы растворителя. Все статистические анализы проводили с использованием соответствующего программного обеспечения, например программы R версии 3.5.2.

[0986] Контроль качества hiPSC-СМ на планшете:

Планшеты отклоняли, если они не соответствовали следующим критериям:

- Стабильное равномерное биение
- Амплитуда >500 относительных единиц
- Скорость биения от 25 до 80 ударов в минуту
- CTD_{90} от 300 до 800 мс.

[0987] В настоящем исследовании hiPSC-СМ в планшетах соответствовали указанным выше критериям.

[0988] Эти параметры в сочетании с частотой аритмии или прекращения биения использовали для расчета потенциального уровня риска с использованием взвешенного метода оценки (на основе Koplar et al., stem Cell Reports 2018. 11, 1365-1377). Этот показатель опасности рассчитывается для каждой концентрации путем сложения взвешенных баллов, основанных на интервалах толерантности (TI) по изменению

STD₉₀, частоты и амплитуды биений ($\Delta\Delta\%$), а также частоты остановки биений и ранней следовой деполяризации (EAD). Следовательно, для каждой концентрации будет сгенерировано одно из четырех различных уровней опасности. Это будет проводиться после 30-минутной инкубации с соединением. Уровни опасности представляют собой:

Опасность отсутствует: в пределах уровней воздействия носителя или небольшие нерелевантные изменения.

Низкая опасность: значимый эффект, но потенциально низкий риск возникновения кардиологических обязательств.

Высокая опасность: относительно высокий риск возникновения кардиологических обязательств.

Очень высокая опасность: очень высокий риск из-за аритмоподобных событий (EAD).

[0989] Результаты по шкале оценки опасности позволяют выявить возможные острые кардиоиндуцированные эффекты при свободном лекарственном эквиваленте (*так как в лунки не добавляют белки плазмы*). Оценку идентификации опасности проводят с использованием «справочника по подсчету баллов» под названием STCM_Scoring_version 1 (Kopljar et al., Stem Cell Reports 2018. 11: 1365–1377) и уровни указывают в соответствии со следующей цветовой схемой в таблице 10.

Таблица 10. Цветовые схемы обозначения опасных веществ

Зеленый	Нет обеспокоенности
Желтый	Низкая обеспокоенность
Красный	Высокая обеспокоенность
Черный	Очень высокая обеспокоенность из-за событий аритмии

Ранжирование тестируемого соединения по степени опасности для анализа Ca²⁺-транзиента, измеренного в HiPSc-СМ, как указано выше, разными цветами и в соответствующей таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование iCell® Cardiomyocytes2 в качестве линии клеток

[0990] Положительные и отрицательные контроли: Все положительные и отрицательные контроли имели ожидаемые фармакологические эффекты в этом анализе. Полученные результаты показаны в таблицах 11 и 12.

5 **Таблица 11. Оценка опасности соединения А3**

Соединение	Цвет при 0,1 мкМ	Цвет при 0,2 мкМ	Цвет при 0,5 мкМ	Цвет при 1 мкМ	Цвет при 2,5 мкМ	Цвет при 5 мкМ
А3	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый

Таблица 12. Оценка опасности соединений А1 и 11

Соединение	Цвет при 0,1 мкМ	Цвет при 0,3 мкМ	Цвет при 1 мкМ	Цвет при 3 мкМ	Цвет при 10 мкМ	Цвет при 30 мкМ
А1	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Желтый
11	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый

10 [0991] Для соединения А1: при эффективной дозе 30 мг/кг в моделях мышинных ксенотрансплантатов концентрация СТСМ человека в сравнении с C_{max} в свободном состоянии будет оцениваться следующим образом:

Предельный СТСМ человека 10 мкМ против свободного $C_{max} > 16$ (мышь, человек)

Предельный СТСМ человека 30 мкМ против свободного $C_{max} > 45$ (мышь, человек).

15 8) *Влияние на мембранный калиевый ток I_{Kr} в клеточных линиях, трансфицированных hERG*

[0992] Протокол 1:

Сокращения

CHO	Линия клеток яичника китайского хомяка
DMSO	Диметилсульфоксид
hERG	Ген специфических калиевых каналов сердца человека
I_{Kr}	быстро активирующий калиевый ток замедленного выпрямления

Способы

20 [0993] Эксперименты проводили с использованием клеток CHO, стабильно экспрессирующих калиевый канал hERG. Клетки выращивали при 37 °C и 5% CO₂ в культуральных колбах в среде Хэма F12, дополненной 10% термоинактивированной фетальной телячьей сывороткой, гигромицином В (100 мкг/мл) и генетицином (100

мкг/мл). Для использования в автоматизированной системе пэтч-клампинга QPatch (Sophion) клетки собирали для получения клеточной суспензии одиночных клеток.

[0994] Растворы: Раствор ванны содержал (в mM) 145 NaCl, 4 KCl, 10 глюкозу, 10 HEPES ((4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинетансульфоная кислота), 2 CaCl₂ и 1 MgCl₂ (pH 7,4 с NaOH). Раствор в пипетках содержал (в mM) 120 KCl, 10 EGTA (этиленгликоль-бис(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота), 10 HEPES, 5,374 CaCl₂ и 1,75 MgCl₂ (pH 7,2 с KOH).

[0995] Эксперименты пэтч-кламп проводились в режиме вольт-кламп, токи в целых клетках регистрировали с помощью автоматизированного анализатора пэтч-кламп с использованием системы QPatch (Sophion). Токовые сигналы усиливались и оцифровывались, сохранялись и анализировались с помощью программного обеспечения QPatch assay.

[0996] Поддерживаемый потенциал составлял -80 мВ. Ток hERG (K⁺-селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -40 мВ после 2-секундной деполяризации до +60 мВ. Частота циклирования импульсов составляла 15 с. Короткий импульс (90 мс) до -40 мВ служил базовым шагом для расчета амплитуды хвостового тока. После установления конфигурации целых клеток и периода стабильности на 5 минут наносили контрольный растворитель (0,3% DMSO), а затем исследуемое вещество в четырех возрастающих концентрациях 3×10^{-7} М, 3×10^{-6} М, 10^{-5} М и 3×10^{-5} М. Каждую концентрацию исследуемого вещества наносили дважды. Действие каждой концентрации определяли через 5 мин как средний ток трех последовательных импульсов напряжения. Для определения степени блокировки остаточный ток сравнивали с предварительной обработкой носителем.

[0997] Зависимость концентрация/ответ рассчитывали путем нелинейного подбора по методу наименьших квадратов для отдельных точек данных. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) рассчитывали по методике подбора.

[0998] *Протокол 2:*

Клетки

[0999] Соединение, контроль носителем и положительный контроль тестировали на клетках HEK293, трансфицированных hERG. Использовали клеточную линию эмбриональных клеток почки человека (HEK293) со стабильной трансфекцией hERG (Zhou Z et al. Biophysical Journal 1998. 74, 230-241; McDonald T.V. et al, Nature 1997. 388, 289-292) (Университет Висконсина, г. Мадисон, США). Клетки культивировали в среде

MEM (минимальная питательная среда), Gibco, дополненной следующим (указанные количества добавлены к 500 мл MEM): 5 мл L-глутамин-пенициллина-стрептомицина (Sigma), 50 мл фетальной бычьей сыворотки (Bio-Whittaker), 5 мл неосновных аминокислот 100x (Gibco), 5 мл пирувата натрия 100 mM (Gibco) и 4 мл генетицина 50 мг/мл (Gibco) в колбах T175. Клетки инкубировали при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ (в воздухе).

Сбор клеток для анализа

[1000] Клетки собирали, как описано ниже, используя accutaxTM (Sigma) в качестве диссоциирующего реагента. Затем клетки ресуспендировали в смеси 33% среды DMEM/F12 (модифицированная по Дульбекко среда Игла / питательная смесь F-12, Sigma) / 67% внеклеточного физиологического раствора.

[1001] Колбы дважды промывали с помощью ~5–10 мл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) (GibcoTM), содержащего 2 mM EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Sigma). Клетки диссоциировали с использованием ~3 мл accutaxTM (раствор для разделения клеток) и инкубировали в течение ~5–10 мин при 37 °C. Добавляли холодный внешний физиологический раствор (2–5 мл) и колбы инкубировали при ~4 °C в течение 5–10 минут. Затем клеточную суспензию в каждой колбе осторожно диссоциировали с помощью пипетки объемом 5 мл. Суспензию клеток переносили в чашку Петри с низким связыванием (диаметр ~10 мм). Каждую колбу промывали дополнительно ~5 мл холодного внешнего физиологического раствора и этот раствор также добавляли в чашку Петри. Затем чашку инкубировали в течение 5–10 минут при ~4 °C. После еще одной осторожной диссоциации клеточной суспензии в чашке Петри клетки переносили в резервуар на орбитальном шейкере при 200 об/мин при 16 °C. Перед проведением экспериментов клетки восстанавливали в течение ~20 минут.

Соединения

[1002] Использовали 10 mM раствор соединения и вносили в 384-луночный планшет. Аликвоты маточных растворов разводят регистрирующим раствором с помощью системы автоматизированной работы с жидкостями (Biomek FXP; (конечная концентрация DMSO: 0,03–0,3%). Использовали стандартный диапазон концентраций для скрининга в диапазоне от 1 мкМ до 30 мкМ.

[1003] В каждом прогоне был включен положительный контроль (E-4031) для оценки чувствительности анализа. В таблице 13 приведены внешние и внутриклеточные растворы, используемые в экспериментах. В таблице 13 композиция внутриклеточных

и внешних буферных растворов представлена в [мМ], а «NMDG» означает N-метил-D-глюкамин.

Таблица 13.-Внешние и внутриклеточные растворы

Внутриклеточный раствор		Внеклеточный физиологический раствор / раствор для заполнения чипа		Раствор для повышения уплотнения		Регистрирующий раствор	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	Глюкоза	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	CaCl ₂	10	CaCl ₂	2
EGTA	10	CaCl ₂	2	MgCl ₂	1	MgCl ₂	1
		MgCl ₂	1	Глюкоза	5	Глюкоза	5
				HEPES	10	HEPES	10
pH 7,2 (KOH)		pH 7,4 (NaOH)		pH 7,4 (HCL)		pH 7,4 (HCL)	

5

Дизайн исследования

[1004] Метод пэтч-клампа всей клетки на трансфицированных клетках позволяет изучать ионные каналы без помех или с ограниченными помехами со стороны других ионных каналов. Влияние соединений на ток hERG изучали с помощью автоматизированной планарной системы пэтч-клампинга SyncroPatch 384PE (Obergrussberger et al, Journal of Laboratory Automation 2016). 21 (6), 779-793). Все клетки регистрировали в полноклеточном режиме метода пэтч-клампа. Модуль встроен в роботизированную систему дозирования жидкостей Biomek FXP, предназначенную для нанесения клеток и соединений, контрольного носителя и положительного контроля.

15

[1005] Различные концентрации соединений применяли в двух совокупно возрастающих концентрациях для соединений (1 мкМ и 10 мкМ и 3 мкМ и 30 мкМ соответственно). Ток hERG определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ и сообщали о проценте ингибирования при добавлении соединения или носителя и положительного контроля.

20

[1006] После того как клетки попадают в отдельные отверстия чипов для записи с помощью раствора для заполнения чипов, уплотнение увеличивается с помощью

раствора для повышения уплотнения (увеличен. $[Ca^{2+}]$); затем клетки дважды промывали регистрирующим раствором, после чего с помощью протокола давления переходили в режим «вся клетка».

5 [1007] После достижения режима «вся клетка» в течение ~10 минут подавались тестовые импульсы для количественного определения тока hERG в контрольных условиях. В течение этого контрольного периода в отдельные лунки трижды добавляли контрольный раствор (регистрирующий раствор, содержащий 0,03% DMSO). Продолжая импульсный протокол, добавляли кумулятивно возрастающую
10 концентрацию носителя, соединения или положительного контроля. Влияние носителя, соединения и положительного контроля измеряли через 5 минут после внесения препарата. Для одной клетки тестировали две концентрации соединения.

[1008] Использование внутреннего и регистрирующего растворов приведет к появлению потенциала жидкого соединения ~10 мВ, и шаг управляющего напряжения будет учитывать это.

15 [1009] Электрофизиологические измерения: мембранный ток клеток измеряли при различных мембранных потенциалах методом пэтч-кламп с помощью автоматизированной системы пэтч-клампинга. Поддерживаемый потенциал составляет -70 мВ. Ток hERG (K^+ -селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ после 2-секундной деполяризации до +70 мВ (ссылки 1, 4).
20 Частота циклирования импульсов составляла 15 с.

Анализ данных

[1010] Ток hERG с поправкой на утечку (K^+ -селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ после 2-секундной деполяризации до +70
25 мВ, измеренный между 2336,3 мс и 3083,6 мс. Для расчета процента ингибирования брали медиану трех амплитуд тока в конце контрольного периода и в конце каждого добавления соединения, носителя и положительного контроля.

[1011] В программе SyncroPatch 384PE PatchControl384 были заданы параметры контроля качества (КК), позволяющие автоматически исключать лунки из анализа, если
30 значения выходят за пределы диапазона. Критерии КК зависят от типа записывающей пластины (чипа). Как правило, для записи с hERG-трансфицированных клеток HEK293 использовали чип 4xChip (лунка среднего размера). Критерии контроля качества 4–6 устанавливали до первого добавления соединения; критерии КК 4 и 5 также устанавливали по окончании добавления каждого соединения.

[1012] Критерии качества и приемлемые диапазоны:

1. Проверка платы: -500 пА–500 пА
2. Стойкость контактного уплотнения: -100кОм–10МОм
3. Смещение потенциала соединения: 0–100 мВ
- 5 4. Руплотн. ≥ 100 МОм
5. Rсерийн.: 1–25 МОм
6. Следовой ток hERG $\geq 0,2$ нА до добавления соединения

10 [1013] Каждое соединение реплицировали на одном и том же планшете в по меньшей мере 5 лунках. Процентное ингибирование, полученное не менее чем в 2–3 репликах для каждой концентрации, будет представлено как медиана. Полученные результаты сведены в таблицах 14 и 15 для протокола 1 и протокола 2 соответственно.

Таблица 14. hERG - IC₅₀ (мкМ) из протокола 1

Номер соединения	hERG - IC ₅₀ (мкМ)
А	> 30,2

15 **Таблица 15. hERG - IC₅₀ (мкМ) из протокола 2**

№ примера	hERG - IC ₅₀ (мкМ)
11	> 30,2

9) *Исследование эффективности в модели диссеминированных OCI-AML3*

Исследуемые агенты и контроли

20 [1014] Соединение **A3** было приготовлено в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP- β -CD) таким образом, чтобы его общий объем составлял 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу для животного массой 20 г. Дозы корректировали по индивидуальной массе тела каждый день. Рабочие исходные растворы соединения **A3** готовили один раз в неделю для каждого исследования и хранили при температуре 25 °С.

Животные

25 [1015] Использовали самок бестимусных мышей SCID с врождённым отсутствием естественных клеток-киллеров (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl/-) в возрасте приблизительно 6–8 недель и с весом приблизительно 25 г. Всем животным давали возможность акклиматизироваться и восстановиться после стресса, связанного с транспортировкой, в течение по меньшей мере 7 дней до использования в
30 эксперименте. В свободном доступе предоставляли автоклавированную воду и

обработанный облучением корм и животных содержали в 12-часовом цикле свет/темнота. Клетки, подстилку и бутылки для воды автоклавировали перед применением и меняли еженедельно. Культура тканей и реагенты для инъекций клеток представлены ниже в таблице 16.

5 **Таблица 16. Культура тканей и реагенты для инъекций клеток**

DPBS (фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко)
Теплоинактивированная фетальная бычья сыворотка
Среда MEM альфа
L-глутамин
Гентамицин
Колба для культивирования T175
Роллерный флакон

Модель опухоли и способ культивирования клеток

10 [1016] Клетки ОМЛ клеточной линии OCI-AML3 человека культивировали при 37 °С, 5% CO₂ в указанной полной культуральной среде (MEM Alpha + 20% HI-FBS (термоинактивированная фетальная бычья сыворотка) + 2 мМ L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали при логарифмическом росте и ресуспендировали в холодной (4 °С) бессывороточной среде MEM (минимальная питательная среда) Alpha.

[1017] В модели диссеминированных OCI-AML3 каждая мышь получала 5 x 10⁵ клеток путем внутривенной инъекции в общем объеме 0,2 мл с помощью иглы 26-го калибра.

15

Дизайн исследования

[1018] Соединение **A3** вводили перорально (п/о) ежедневно.

[1019] День 0 представляет собой день имплантации опухолевых клеток и начала исследования.

20 [1020] В исследовании эффективности мышей, имеющих ксенотрансплантаты опухоли IV OCI-AML3, случайным образом распределяли по группам лечения через 3 дня после приживления опухолевых клеток. Лечение носителем или соединением **A3** (при 30, 50 и 100 мг/кг) начинали в тот же день с ежедневным введением дозы в течение 28 дней.

25 *Наблюдение за животными*

[1021] Животных ежедневно наблюдали на предмет клинических признаков, связанных либо с токсичностью соединения, либо с опухолевой нагрузкой (например, паралич задних конечностей, вялость и т. д.).

5 *Расчеты*

[1022] Для оценки выживаемости результаты рассчитывали как процентное отношение выживаемости к количеству дней после имплантации опухоли. В качестве суррогатной конечной точки для смерти использовали отрицательные клинические признаки и/или потерю массы тела на $\geq 20\%$. Медианную выживаемость определяли с помощью анализа выживаемости Каплана-Мейера. Процент увеличения продолжительности жизни (ILS) рассчитывали следующим образом: ((медиана дня выживания в группе лечения - медиана дня выживания в контрольной группе) / медиана дня выживания в контрольной группе) $\times 100$. Животных, не достигших суррогатной конечной точки из-за неблагоприятных клинических проявлений (таких как изъязвленные опухоли, потеря массы тела и т. д.) или смерти, не связанной с лечением, цензурировали для оценки выживаемости. В соответствии с критериями NCI ILS $\geq 25\%$ считается биологически значимым. (Johnson JJ et al. Br J Cancer. 2001. 84(10), 1424-1431).

Анализ данных

[1023] Данные о выживаемости и массе тела представляли графически с помощью программы Prism (версия 7). Статистическую значимость для массы тела оценивали, как описано выше. Статистическую значимость графиков выживаемости Каплана-Мейера при сравнении группы терапевтического лечения с соответствующей группой, получавший контрольный носитель, оценивали с помощью логарифмического рангового критерия (критерия Кокса —Мантеля) в программе R версии 3.4.2. Различия между группами считались значимыми, когда значение p составляло $\leq 0,05$.

Выживаемость

[1024] Кривая выживаемости Каплана — Мейера показана на **ФИГ. 3**. Мышам с установленными опухолями OCI-AML3 ежедневно перорально вводили соединение **A3** в дозе 30, 50, 100 мг/кг в 20%-ной HP- β -CD формуле в течение 28 дней ($n = 9-10$ /группа). В группах, получавших соединение **A3**, медиана выживаемости была достигнута в следующие дни: для 30 мг/кг на 75,5 день, для 50 мг/кг на 58,5 день и для 100 мг/кг на 75 день по сравнению с медианой выживаемости 38,5 дней для

контрольной группы, обработанной транспортным средством. Лечение соединением **A3** привело к статистически значимому увеличению продолжительности жизни мышей, несущих опухоль OCI-AML3, на 96,1%, 51,9% и 94,8% (на уровнях доз 30, 50 и 100 мг/кг) по сравнению с мышами из контрольной группы ($p \leq 0,001$). Это было биологически значимое значение ILS в соответствии с порогом критериев NCI, составляющим $ILS \geq 25\%$ (Johnson JI et al. Br J Cancer. 2001. 84(10), 1424-1431).

10) *Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с азацитидином в модели OCI-AML3 (NPM1c) в/в у мышей NSG*

10 **[1025]** Описанная выше модель диссеминированной OCI-AML3 была также использована для изучения эффективности ингибитора менина-MLL (в составе, описанном выше) в комбинации с азацитидином (в составе с 10% DMSO) со следующими отличиями: (i) вместо самок линии SCID с врождённым отсутствием естественных клеток-киллеров использовали линию NSG (с диабетом без ожирения [NOD] с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (scid) гамма или NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ), (ii) вместо 5×10^5 клеток каждой мыши вводили 1×10^6 клеток, (iii) вместо 3 дней лечение соединениями начинали через 5 дней после введения клеток, (iv) вместо общего объема 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу, каждое соединение, приготовленное для достижения объема 8 мл/кг. Соединение **A1** вводили утром, а азацитидин — во второй половине дня с интервалом примерно 6–8 ч. Лечение каждой группы с использованием соединения (соединений) в данном исследовании эффективности представлено в таблице 17.

Таблица 17. Лечение опухолей OCI-AML3 у мышей

ГРУППА	ЛЕЧЕНИЕ (n = 10)	ДОЗА	СПОСОБ	ГРАФИК
1	Носитель	8 мл/кг	и/п / п/о	1 р./сут. x 7 / 1 р./сут. x 28
2	Азацитидин	2 мг/кг	и/п	1 р./сут. x 7
3	Соединение A1	30 мг/кг;	п/о	1 р./сут. x 28
4	Азацитидин +Соединение A1	2 мг/кг 30 мг/кг;	и/п / п/о	1 р./сут. x 7 / 1 р./сут. x 28

[1026] Кривая выживаемости Каплана — Мейера показана на **ФИГ. 4А**. Влияние на продолжительность жизни мышей, проходящих лечение и несущих установленные опухоли ОСІ-AML3 в течение 4 недель, представлено в таблице 18.

5 **Таблица 18. Влияние на продолжительность жизни после лечения опухолей ОСІ-AML3 у мышей**

ЛЕЧЕНИЕ	%ІLS
Азацитидин	*18
Соединение A1	*†33
Азацитидин +Соединение A1	*†37

*p<0,05 по сравнению с контролем-носителем †мыши, получавшие азацитидин.

10 [1027] Как видно из таблицы 18, лечение мышей соединением **A1** в комбинации с азацитидином приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни (ІLS) мышей, несущих опухоль ОСІ-AML3, по сравнению с мышами, получавшими контроль-носитель или только азацитидин. При применении соединения **A1** в комбинации с азацитидином не было обнаружено статистической разницы, а следовательно, и антагонизма по сравнению с только соединением **A1**.

15 11) *Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с азацитидином в модели MOLM-13 (KMT2A-r) в/в у мышей NSG*

20 [1028] Для изучения эффективности ингибитора менина-MLL в комбинации с азацитидином был использован подход, аналогичный описанному в данной работе для диссеминированной модели ОСІ-AML3, но вместо клеток ОСІ-AML3 были использованы клетки MOLM-13.

Модель опухоли и способ культивирования клеток

25 [1029] Клетки ОМЛ клеточной линии MOLM-13 человека культивировали при 37 °С, 5% CO₂ в указанной полной культуральной среде (RPMI, среда, разработанная в Онкологическом институте имени Розуэлла Парка (RPMI) 1640 + 10% HI FBS + 2 мМ L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали в период логарифмического роста и ресуспендировали в холодной (4 °С) бессывороточной среде RPMI 1640.

Каждой мыши вводили 1×10^5 клеток MOLM-13, все остальные действия выполняли, как описано для эксперимента (10).

[1030] Лечение каждой группы с использованием соединения (соединений) в данном исследовании эффективности представлено в таблице 19.

5

Таблица 19. Лечение опухолей MOLM-13-у мышей

ГРУППА	ЛЕЧЕНИЕ (n = 10)	ДОЗА	СПОСОБ	ГРАФИК
1	Носитель	8 мг/кг	и/п / п/о	1 р./сут. x 7 / 1 р./сут. x 28
2	Азацитидин	2 мг/кг	и/п	1 р./сут. x 7
3	Соединение А1	10 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
4	Азацитидин +Соединение А1	2 мг/кг 10 мг/кг	и/п / п/о	1 р./сут. x 7 / 1 р./сут. x 28

[1031] Кривая выживаемости Каплана — Мейера показана на **ФИГ. 4Б**. Влияние на продолжительность жизни мышей, проходящих лечение и несущих установленные опухоли MOLM-13 в течение 4 недель, представлено в таблице 20.

10

Таблица 20. Влияние на продолжительность жизни после лечения опухолей MOLM-13 у мышей

ЛЕЧЕНИЕ	% ILS
Азацитидин	*35
Соединение А1	*†35
Азацитидин +Соединение А1	*†106

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем-носителем †мыши, получавшие азацитидин.

15 [1032] Как видно из таблицы 20, лечение мышей соединением А1 в комбинации с азацитидином приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни (ILS) мышей, несущих опухоль MOLM-13, по сравнению с мышами, получавшими азацитидин или соединение А1.

20 12) Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с гилтеритинибом в модели MOLM-13 (KMT2A-r) в/в у мышей NSG

[1033] Для изучения эффективности ингибитора менина-MLL в комбинации с гилтеритинибом был использован подход, аналогичный описанному в данной работе для модели диссеминированных ОСI-AML3, но вместо клеток ОСI-AML3 были использованы клетки MOLM-13.

5

Модель опухоли и способ культивирования клеток

[1034] Клетки ОМЛ клеточной линии MOLM-13 человека культивировали при 37 °С, 5% CO₂ в указанной полной культуральной среде (RPMI, среда, разработанная в Онкологическом институте имени Розуэлла Парка (RPMI) 1640 + 10% HI FBS + 2 мМ L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали в период логарифмического роста и ресуспендировали в холодной (4 °С) бессывороточной среде RPMI 1640. Каждой мыши вводили 1 × 10⁵ клеток MOLM-13, все остальные действия выполняли, как описано для эксперимента (10 выше под названием «Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с азацитидином в модели ОСI-AML3 (NPM1c) в/в у мышей NSG»).

15

[1035] Лечение каждой группы с использованием соединения (соединений) в данном исследовании эффективности представлено в таблице 21.

Таблица 21. Лечение опухолей MOLM-13-у мышей

ГРУППА	ЛЕЧЕНИЕ (n = 10)	ДОЗА	СПОСОБ	ГРАФИК
1	Носитель	8 мл/кг	п/о / п/о	1 р./сут. x 28 / 1 р./сут. x 28
2	Гилтеритиниб	10 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
3	Соединение А1	10 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
4	Гилтеритиниб +Соединение А1	10 мг/кг 10 мг/кг	п/о / п/о	1 р./сут. x 28 / 1 р./сут. x 28

[1036] Кривая выживаемости Каплана — Мейера показана на **ФИГ. 5**. Влияние на продолжительность жизни мышей, проходящих лечение и несущих установленные опухоли MOLM-13 в течение 4 недель, представлено в таблице 22.

20

Таблица 22. Влияние на продолжительность жизни после лечения опухолей MOLM-13 у мышей

25

ЛЕЧЕНИЕ	% ILS
Гилтеритиниб	*63

Соединение A1	*50
Гилтеритиниб +Соединение A1	*†>111

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем-носителем †мыши, получавшие гилтеритиниб.

[1037] Как видно из таблицы 22, лечение мышей соединением **A1** в комбинации с гилтеритинибом приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни (ILS) мышей, несущих опухоль MOLM-13, по сравнению с мышами, получавшими гилтеритиниб или соединение **A1**.

13) *Пролиферация in vitro* — ингибитор менина-MLL в комбинации с ингибитором FLT3 (гилтеритиниб или мидостаурин), интеркалирующим ДНК агентом (идарубицин) или гипометилирующим агентом (децитабин)

Клеточные линии

Клеточные линии MOLM-13, OCI-AML3 и MV4-11 были приобретены у компании DSMZ. MOLM-13 выращивали в среде RPMI, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) и 1% пенициллином/стрептомицином. Клетки MV4-11 выращивали в среде IMDM, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) и 1% пенициллином/стрептомицином. Клетки OCI-AML3 культивировали в 80-90% альфа-MEM (с рибо- и дезоксирибонуклеозидами) + 10–20% FBS. Все клеточные линии культивировали при 37 °C в атмосфере 5% CO₂.

Анализы Cell Titer Glo

[1038] Клеточные линии ОМЛ (5 x 10³ клеток/лунку) высевали в 96-луночные планшеты и выращивали в течение 6 дней в среде, содержащей сыворотку (10%), в присутствии или в отсутствие ингибиторов в указанных концентрациях. Пролиферацию анализировали с помощью анализа Cell Titer Glo, используя CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Madison, WI, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Данные представляют собой среднее значение со стандартным отклонением из двух-четырёх независимых экспериментов в технических трипликатах.

Расчеты синергии

- [1039] Модель Biochemically Intuitive Generalized Loewe (BIGL) на основе языка R, реализованная с использованием нулевой модели с наивысшим содержанием одного агента (HSA). В частности, для расчета лекарственных взаимодействий применяли методику BIGL (Van der Borgh, K., Tourny, A., Bagdziunas, R. et al. BIGL: Biochemically Intuitive Generalized Loewe null model for prediction of the expected combined effect compatible with partial agonism and antagonism. *Sci Rep* 7, 17935 (2017); Thas, O., Tourny, A., Verbist, B., Hawinkel, S., Nazarov, M., Mutambanengwe, K., & Bijnens, L. Statistical detection of synergy: New methods and a comparative study. *Pharmaceutical Statistics* (2021)).
- 10 [1040] Результаты синергетической матрицы BIGL-анализа данных клеточных линий с HSA в качестве средней модели, рассчитанной на основе метаболической активности клеток с помощью анализа Cell Titer-Glo. Указаны доверительные бутстреп-интервалы. Показаны размеры эффектов и их доверительные интервалы. Примечательно, что каждая точка данных основана на р-значении и знаке соответствующей статистики
- 15 $\max R$, а размер точек отражает степень синергии или антагонизма, соответствующую градуированной шкале. При включении в интервал нуля значимый средний эффект отсутствует.

Результаты

- 20 (А) Ингибитор менина-MLL в комбинации с ингибитором FLT3 (гилтеритиниб или мидостаурин)
- [1041] Парная матричная комбинация гилтеритиниба или мидостаурина с соединением **A4** была оценена на клеточных линиях ОМЛ MOLM-13 (с перегруппировкой KMT2A) и MV4-11 (FLT3-ITD) с использованием 6-дневного формата анализа CellTiter-Glo. Примечательно, что комбинация соединения **A4** с гилтеритинибом или мидостаурином не обладает антагонистической цитотоксичностью ни в одной из этих клеточных линий (как показано на **ФИГ. 6А** и **6Б**, а также подробно описано ниже в таблицах **23А** и **23Б** для гилтеритиниба; и на **ФИГ. 7А** и **7Б**, а также подробно описано ниже в таблицах **24А** и **24Б** для мидостаурина).
- 25
- 30 [1042] Было обнаружено, что низкие дозы более селективного ингибитора FLT3 гилтеритиниба (т.е. 5 нМ или 0,5 нМ) в комбинации с соединением **A4** оказывают синергетический эффект в клеточных линиях MOLM-13 и MV4-11 соответственно, о чем свидетельствует более значительное снижение пролиферации клеток по сравнению

с ожидаемым в результате аддитивного ответа (см. **ФИГ. 6А** и **6Б**, а также **таблицы 23А** и **23Б**).

5 **Таблица 23А. Влияние соединения А4 в комбинации с гилтеритинибом на пролиферацию клеток MOLM-13.**

		MOLM-13				
Соединение А4 (мкМ)	0,001	-0,017 (-0,0517,0,0177)	-0,0065 (-0,0471,0,034)	0,0527* (0,0101,0,0952)	-0,0555 (-0,0891,-0,0219)	0,0005 (-0,0316,0,0325)
	0,01	-0,0217 (-0,0681,0,0247)	-0,0802** (-0,1202,-0,0401)	-0,0143 (-0,0564,0,0278)	-0,0559 (-0,0895,-0,0223)	0 (-0,0321,0,0321)
	0,05	-0,0395 (-0,0813,0,0023)	-0,1895** (-0,2303,-0,1487)	-0,3031** (-0,3432,-0,2631)	-0,0568 (-0,0904,-0,0232)	-0,0004 (-0,0325,0,0317)
	0,1	-0,0281 (-0,064,0,0077)	-0,157** (-0,1919,-0,1222)	-0,2794** (-0,3133,-0,2455)	-0,0573 (-0,0909,-0,0237)	-0,0006 (-0,0327,0,0314)
	1	-0,0177 (-0,0538,0,0184)	-0,1611** (-0,1961,-0,1261)	-0,2593** (-0,2935,-0,225)	-0,0576 (-0,0912,-0,024)	-0,0008 (-0,0329,0,0312)
	10	-0,0426* (-0,0792,-0,0059)	-0,1987** (-0,2342,-0,1632)	-0,2843** (-0,3191,-0,2495)	-0,058 (-0,0916,-0,0244)	-0,0009 (-0,033,0,0311)
	Гилтеритиниб (мкМ)		0,0005	0,005	0,01	0,1

10 Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

Таблица 23Б. Влияние соединения А4 в комбинации с гилтеритинибом на пролиферацию клеток MV4-11.

		MV4-11				
Соединение А4 (мкМ)	0,001	-0,0484 (-0,1364,0,0396)	-0,0103 (-0,0597,0,0392)	-0,0083 (-0,0351,0,0185)	-0,0081 (-0,0337,0,0175)	-0,0098 (-0,0353,0,0158)
	0,01	-0,4743** (-0,5379,-0,4106)	-0,0204 (-0,069,0,0282)	-0,0174 (-0,0429,0,0081)	-0,0172 (-0,0416,0,0071)	-0,0174 (-0,042,0,0072)
	0,05	-0,0784** (-0,1366,-0,0202)	-0,0219 (-0,0705,0,0267)	-0,0184 (-0,0439,0,007)	-0,0178 (-0,0422,0,0065)	-0,0177 (-0,0423,0,0069)
	0,1	-0,0331 (-0,0638,-0,0024)	-0,0218 (-0,0633,0,0198)	-0,0186 (-0,044,0,0068)	-0,0178 (-0,0422,0,0065)	-0,0173 (-0,0419,0,0072)
	1	-0,0191 (-0,0553,0,017)	-0,0217 (-0,0475,0,0042)	-0,0183 (-0,0391,0,0025)	-0,0176 (-0,0384,0,0032)	-0,0175 (-0,0385,0,0036)
	10	-0,0198 (-0,0564,0,0168)	-0,0204 (-0,0464,0,0056)	-0,0184 (-0,0392,0,0024)	-0,0171 (-0,0378,0,0037)	-0,0173 (-0,0382,0,0037)
	Гилтеритиниб (мкМ)		0,0005	0,005	0,01	0,1

15 Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и

синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

5 Таблица 24А. Влияние соединения А4 в комбинации с мидостаурином на пролиферацию клеток MOLM-13.

MOLM-13

Соединение А4 (мкМ)	0,001	-0,09 (-0,77,0,59)	-0,15 (-0,78,0,47)	-0,05 (-0,33,0,24)	-0,0283 (-0,154,0,0973)	0,0009 (-0,1416,0,1434)	0,011 (-0,1494,0,1715)
	0,01	-0,28 (-0,84,0,28)	-0,3497 (-0,864,0,1645)	-0,1 (-0,32,0,11)	-0,0288 (-0,1545,0,0967)	0,0005 (-0,142,0,143)	0,0105 (-0,1499,0,1711)
	0,05	-0,21 (-0,73,0,32)	-0,4124* (-0,8122,-0,0126)	-0,114 (-0,3236,0,0956)	-0,029 (-0,1547,0,0965)	0,0003 (-0,1422,0,1429)	0,01 (-0,15,0,17)
	0,1	-0,11 (-0,65,0,44)	-0,3254 (-0,7521,0,1012)	-0,1197 (-0,3293,0,0898)	-0,0302 (-0,1559,0,0954)	0 (-0,1425,0,1426)	0,0101 (-0,1503,0,1707)
	1	-0,05 (-0,55,0,44)	-0,2989 (-0,6331,0,0352)	-0,1254 (-0,335,0,0841)	-0,0311 (-0,1568,0,0945)	-0,0003 (-0,1429,0,1422)	0,01 (-0,1504,0,1706)
	10	-0,02 (-0,52,0,48)	-0,2274 (-0,6002,0,1453)	-0,1329 (-0,3425,0,0766)	-0,0317 (-0,1574,0,0938)	-0,0002 (-0,1428,0,1423)	0,01 (-0,1504,0,1705)
Мидостаурин (мкМ)	0,0012	0,006	0,025	0,05	0,1	0,5	

10 Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

15 Таблица 24Б. Влияние соединения А4 в комбинации с мидостаурином на пролиферацию клеток MV4-11.

MV4-11

Соединение А4 (мкМ)	0,001	0,04 (-0,83,0,91)	0,16 (-0,72,1,04)	-0,12 (-0,58,0,34)	-0,07 (-0,38,0,23)	-0,01 (-0,29,0,27)	0,04 (-0,27,0,34)
	0,01	-0,09 (-0,71,0,53)	-0,26 (-0,77,0,26)	-0,25 (-0,58,0,08)	-0,1 (-0,37,0,16)	-0,02 (-0,29,0,24)	0,03 (-0,27,0,34)
	0,05	0,01 (-0,41,0,43)	-0,09 (-0,04,0,25)	-0,14 (-0,4,0,12)	-0,1 (-0,32,0,11)	-0,02 (-0,26,0,21)	0,03 (-0,25,0,32)
	0,1	-0,02 (-0,35,0,3)	-0,06 (-0,03,0,15)	-0,09 (-0,33,0,15)	-0,09 (-0,3,0,11)	-0,02 (-0,024,0,19)	0,03 (-0,23,0,3)
	1	0 (-0,61,0,31)	-0,03 (-0,31,0,26)	-0,04 (-0,3,0,22)	-0,04 (-0,28,0,19)	-0,02 (-0,23,0,19)	0,03 (-0,2,0,27)
	10	-0,01 (-0,32,0,3)	-0,02 (-0,032,0,28)	-0,04 (-0,31,0,24)	-0,04 (-0,29,0,21)	-0,02 (-0,24,0,2)	0,03 (-0,2,0,27)
Мидостаурин (мкМ)	0,0012	0,006	0,025	0,05	0,1	0,5	

20 Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

(В) Ингибитор менина-MLL в комбинации с идарубицином

[1043] Парная матричная комбинация идарубицина и соединения **A4** была оценена на клетках MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-ITD) и OCI-AML3 (NPM1c AML) с использованием 6-дневного формата анализа CellTiter-Glo. Примечательно, что комбинация идарубицина и соединения **A4** не обладает антагонистической цитотоксичностью в отношении клеток MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-ITD), что отражено на контурном графике (ФИГ. 8А) и подробно описано ниже в таблице 25А.

Таблица 25А. Влияние соединения **A4** в комбинации с идарубицином на пролиферацию клеток MOLM-13.

		MOLM-13					
Соединение A4 (мкМ)	Идарубицин (мкМ)	0,0005	0,001	0,0025	0,005	0,05	0,5
		0,001	0,01 (-1,17,1,2)	-0,06 (-1,14,1,02)	0,03 (-0,86,0,91)	-0,011 (-0,37,0,14)	-0,01 (-0,26,0,24)
0,01	-0,29 (-0,97,0,39)	-0,37 (-0,85,0,1)	-0,22 (-0,54,0,09)	-0,12 (-0,36,0,13)	-0,01 (-0,26,0,24)	0 (-0,28,0,28)	
0,05	0,05 (-1,1,1,2)	-0,2 (-1,01,0,61)	-0,22 (-0,56,0,13)	-0,12 (-0,36,0,13)	-0,01 (-0,26,0,24)	0 (-0,28,0,28)	
0,1	-0,13 (-1,04,0,78)	-0,2 (-1,0,6)	-0,22 (-0,55,0,11)	-0,12 (-0,36,0,13)	-0,01 (-0,26,0,24)	0 (-0,28,0,28)	
1	-0,04 (-1,05,0,97)	-0,23 (-0,94,0,49)	-0,23 (-0,53,0,08)	-0,12 (-0,36,0,13)	-0,01 (-0,26,0,24)	0 (-0,28,0,28)	
10	-0,09 (-1,02,0,84)	-0,22 (-0,93,0,49)	-0,23 (-0,54,0,09)	-0,12 (-0,36,0,13)	-0,01 (-0,26,0,24)	0,03 (-0,2,0,27)	

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста maxR, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

[1044] Аналогичным образом комбинация идарубицина и соединения **A4** не обладает антагонистической цитотоксичностью в отношении клеток OCI-AML3 (NPM1c AML), что отражено на контурном графике (ФИГ. 8Б) и подробно описано ниже в таблице 25Б.

Таблица 25Б. Влияние соединения **A4** в комбинации с децитабином на пролиферацию клеток OCI-AML3.

OCI-AML3

Соединение А4 (мкМ)	0,001	0,1007 (-1,5384,1,7398)	0,3603 (-1,4806,2,2013)	-0,0327 (-1,2165,1,151)	0,0528 (-0,5376,0,6432)	-0,037 (-0,4368,0,3629)	-0,0381 (-0,4381,0,3618)
	0,01	0,017 (-1,5624,1,5964)	0,0815 (-1,5596,1,7226)	-0,0366 (-1,216,1,1428)	0,0474 (-0,5313,0,6261)	-0,0374 (-0,4372,0,3625)	-0,0387 (-0,4386,0,3613)
	0,05	0,1506 (-1,4135,1,7147)	-0,0079 (-1,4359,1,42)	-0,2467 (-1,1435,0,6502)	0,0217 (-0,4979,0,5414)	-0,0378 (-0,4376,0,362)	-0,0389 (-0,4389,0,361)
	0,1	0,319 (-1,1162,1,7543)	0,2051 (-1,1259,1,5362)	-0,2418 (-0,8807,0,3972)	0,0167 (-0,4894,0,5228)	-0,0381 (-0,4379,0,3617)	-0,0392 (-0,4391,0,3608)
	1	0,2842 (-1,0472,1,6157)	0,245 (-1,0486,1,5386)	-0,2579 (-0,807,0,2911)	0,0157 (-0,4875,0,519)	-0,0385 (-0,4384,0,3613)	-0,0393 (-0,4393,0,3606)
	10	0,1371 (-1,0467,1,3209)	0,1199 (-1,0454,1,2853)	-0,3011 (-0,7383,0,1362)	-0,0057 (-0,4647,0,4533)	-0,0388 (-0,4386,0,361)	-0,0395 (-0,4394,0,3604)
Идарубицин (мкМ)	0,0005	0,001	0,0025	0,005	0,05	0,5	

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста maxR, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

(C) Ингибитор менина-MLL в комбинации с децитабином и децитабином

[1045] Парная матричная комбинация децитабина и соединения А4 была оценена на клетках MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-ITD) и OCI-AML3 (NPM1c AML) с использованием 6-дневного формата анализа CellTiter-Glo. Примечательно, что комбинация децитабина и соединения А4 обладала синергической цитотоксичностью в отношении клеток MOLM-13 (KMT2A-AF9; FLT3-ITD), что отражено на контурном графике (ФИГ. 9А) и подробно описано ниже в таблице 26А.

Таблица 26А. Влияние соединения А4 в комбинации с децитабином на пролиферацию клеток MOLM-13.

Соединение А4 (мкМ)	0,001	-0,0237 (-0,0627,0,0153)	-0,0274 (-0,0651,0,0103)	-0,0185 (-0,0436,0,0066)	-0,0029 (-0,0152,0,0095)	-0,0014 (-0,0138,0,0109)
	0,01	-0,0156 (-0,0566,0,0254)	-0,0637** (-0,1007,-0,0267)	-0,0463 (-0,0706,-0,022)	-0,0109 (-0,0228,0,0009)	-0,0059 (-0,0179,0,0062)
	0,05	-0,0232 (-0,0569,0,0106)	-0,1574** (-0,1879,-0,1268)	-0,1644** (-0,1846,-0,1442)	-0,0192 (-0,0305,-0,008)	-0,0101 (-0,0219,0,0017)
	0,1	-0,0058 (-0,0363,0,0248)	-0,1435** (-0,1703,-0,1166)	-0,1783** (-0,198,-0,1587)	-0,0211 (-0,0323,-0,01)	-0,0107 (-0,0224,0,001)
	1	-0,0041 (-0,0328,0,0245)	-0,1694** (-0,1932,-0,1456)	-0,1895** (-0,2087,-0,1703)	-0,022 (-0,033,-0,0109)	-0,0114 (-0,0231,0,0003)
	10	-0,0387 (-0,0665,-0,0108)	-0,2** (-0,223,-0,177)	-0,1958** (-0,2148,-0,1768)	-0,0214 (-0,0325,-0,0102)	-0,0116 (-0,0233,0,0001)
Децитабин (мкМ)	0,0015	0,015	0,15	1,5	3	

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

[1046] Антагонистический эффект в клетках ОСI-AML3 (NPM1с AML) наблюдался при низких дозах децитабина (15 нМ), что отражено на контурном графике (ФИГ. 9Б) и подробно описано ниже в таблице 26Б.

Таблица 26Б. Влияние соединения А4 в комбинации с децитабином на пролиферацию клеток ОСI- AML3.

		MOLM-13				
		0,0015	0,015	0,15	1,5	3
Соединение А4 (мкМ)	0,001	-0,0237 (-0,0627,0,0153)	-0,0274 (-0,0651,0,0103)	-0,0185 (-0,0436,0,0066)	-0,0029 (-0,0152,0,0095)	-0,0014 (-0,0138,0,0109)
	0,01	-0,0156 (-0,0566,0,0254)	-0,0637** (-0,1007,-0,0267)	-0,0463 (-0,0706,-0,022)	-0,0109 (-0,0228,0,0009)	-0,0059 (-0,0179,0,0062)
	0,05	-0,0232 (-0,0569,0,0106)	-0,1574** (-0,1879,-0,1268)	-0,1644** (-0,1846,-0,1442)	-0,0192 (-0,0305,-0,008)	-0,0101 (-0,0219,0,0017)
	0,1	-0,0058 (-0,0363,0,0248)	-0,1435** (-0,1703,-0,1166)	-0,1783** (-0,198,-0,1587)	-0,0211 (-0,0323,-0,01)	-0,0107 (-0,0224,0,001)
	1	-0,0041 (-0,0328,0,0245)	-0,1694** (-0,1932,-0,1456)	-0,1895** (-0,2087,-0,1703)	-0,022 (-0,033,-0,0109)	-0,0114 (-0,0231,0,0003)
	10	-0,0387 (-0,0665,-0,0108)	-0,2** (-0,223,-0,177)	-0,1958** (-0,2148,-0,1768)	-0,0214 (-0,0325,-0,0102)	-0,0116 (-0,0233,0,0001)
Децитабин (мкМ)		0,0015	0,015	0,15	1,5	3

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста $\max R$, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

14) Проллиферация *in vitro* — ингибитор менина-MLL в комбинации с ингибитором DHODH (соединение 22)

Влияние соединения А3 в комбинации с ингибитором DHODH (соединение 22) определяли в пролиферативных тестах на клеточных линиях MOLM-13 (KMT2A-r) и ОСI-AML3 (NPM1с). Клетки MOLM-13 высевали по 2000 клеток/лунку, а клетки ОСI-AML3 высевали по 1000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты и подвергали воздействию указанного препарата отдельно или в комбинации в указанной концентрации, приведенной в таблице 27А и таблице 27Б. В частности, диапазон концентраций соединения А3 (6-точечная последовательность 4-кратных разведений, начиная с исходной концентрации 1 мкМ в MOLM-13 или 15 мкМ в ОСI-AML3) был

объединен с диапазоном концентраций соединения **22** (7-точечная последовательность 3-кратных разведений, начиная с исходной концентрации 75 нМ в MOLM13 или 250 нМ в OCI-AML3). Клетки MOLM-13 и OCI-AML3 инкубировали при 37°C, 5% CO₂ с указанной комбинацией препаратов в течение 8 дней (соединение **A3** и соединение **22**) в четырехкратном повторе.

Рост сфероидов отслеживали в режиме реального времени с помощью неинвазивной визуализации живых клеток с использованием объектива 4× системы визуализации живых клеток Incucyte ZOOM (Essen BioScience), получая изображения на 8-й день. Процент конфлюэнции, как показатель размера сфероида, определяли с помощью встроенного аналитического инструмента, входящего в состав программного обеспечения Incucyte ZOOM "IncuCyte ZOOM 2016B" (Essen BioScience). Содержание DMSO нормировали к 0,3%, а в качестве исходного ответа использовали процент конфлюэнции из лунки с DMSO.

[1047] Потенциальные эффекты комбинации оценивали на 8-й день и анализировали на предмет синергии с помощью модели Biochemically Intuitive Generalized Loewe (BIGL) на основе языка R, реализованной с использованием нулевой модели с наивысшим содержанием одного агента (HSA) (Van der Borcht 2017). Данные 2 независимых экспериментов с клетками MOLM-13 или 3 независимых экспериментов с клетками OCI-AML3 были объединены и проанализированы.

Результаты

[1048] Двойная комбинация соединения **A3** с соединением **22** приводила к значительно большему ингибированию клеточной пролиферации по сравнению с монотерапией соединением **A3** или соединением **22** на клеточной линии MOLM-13 (см. **ФИГ. 10А**). Сильный синергетический эффект наблюдался в диапазоне концентраций в клетках MOLM-13, что отражено на контурном графике (**ФИГ. 10А**) и подробно описано ниже в **таблице 27А**, где величина эффекта представлена как разница между наблюдаемым и ожидаемым результатом комбинированного лечения, в скобках указан 95% доверительный интервал.

[1049] В клетках OCI-AML3 монотерапия соединениями **A3** и **22** обеспечила мощное ингибирование роста. При терапии двойной комбинацией соединения **A3** и соединения **22** не было обнаружено синергетического или антагонистического эффекта, что отражено на контурном графике (**ФИГ. 10Б**) и подробно описано ниже в **таблице 27Б**.

Таблица 27А. Влияние соединения А3 в комбинации с ингибитором DHODH (соединение 22) на пролиферацию клеток MOLM-13.

Соединение А3 (мкМ)	1	-0,02 (-0,13, 0,09)	-0,02 (-0,13, 0,09)	-0,08 (-0,19, 0,02)	-0,16** (-0,25, -0,07)	-0,12** (-0,19, -0,05)	-0,11** (-0,16, -0,05)	-0,11** (-0,16, -0,05)
	0,25	0,00 (-0,12, 0,13)	-0,01 (-0,14, 0,11)	-0,10 (-0,21, 0,01)	-0,22** (-0,32, -0,13)	-0,09** (-0,17, -0,02)	-0,04 (-0,11, 0,03)	-0,09 (-0,15, 0,03)
	0,0625	-0,01 (-0,15, 0,14)	-0,04 (-0,18, 0,11)	-0,21** (-0,33, -0,10)	-0,24** (-0,34, -0,13)	-0,03 (-0,12, 0,06)	-0,02 (-0,09, 0,05)	-0,02 (-0,09, 0,06)
	0,0156	0,07 (-0,07, 0,20)	0,06 (-0,08, 0,20)	-0,04 (-0,17, 0,09)	-0,13 (-0,25, -0,01)	0,02 (-0,07, 0,12)	0,01 (-0,07, 0,08)	-0,00 (-0,08, 0,08)
	0,004	0,06 (-0,07, 0,20)	0,08 (-0,06, 0,22)	0,07 (-0,07, 0,21)	-0,04 (-0,17, 0,09)	0,03 (-0,07, 0,12)	0,01 (-0,07, 0,10)	-0,00 (-0,08, 0,08)
	0,001	0,09 (-0,05, 0,23)	0,08 (-0,06, 0,22)	0,07 (-0,07, 0,21)	-0,01 (-0,15, 0,12)	0,03 (-0,06, 0,13)	-0,00 (-0,08, 0,08)	-0,01 (-0,09, 0,07)

Соединение 22 (нМ) 0,0997 0,309 0,927 2,79 8,37 25 75

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста maxR, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

Таблица 27Б. Влияние соединения А3 в комбинации с ингибитором DHODH (соединение 22) на пролиферацию клеток OCI-AML3.

Соединение А3 (мкМ)	15	-0,03 (-0,08, 0,02)	-0,04 (-0,08, 0,01)	-0,01 (-0,06, 0,04)	-0,05 (-0,09, 0,00)	-0,07 (-0,12, -0,03)	-0,09 (-0,13, -0,04)	-0,08 (-0,12, -0,03)
	3,75	0,00 (-0,04, 0,05)	0,01 (-0,04, 0,05)	0,01 (-0,04, 0,05)	-0,02 (-0,07, 0,03)	-0,05 (-0,10, -0,01)	-0,08 (-0,13, -0,04)	-0,07 (-0,12, -0,03)
	0,937	0,03 (-0,02, 0,08)	0,04 (-0,01, 0,09)	0,04 (-0,01, 0,09)	-0,01 (-0,05, 0,04)	-0,06 (-0,10, -0,02)	-0,07 (-0,11, -0,03)	-0,08 (-0,12, -0,03)
	0,240	0,06 (0,00, 0,11)	0,07 (0,01, 0,12)	0,08* (0,03, 0,13)	0,00 (-0,05, 0,05)	-0,06 (-0,10, -0,01)	-0,07 (-0,11, -0,02)	-0,07 (-0,12, -0,03)
	0,059	-0,00 (-0,07, 0,06)	0,03 (-0,04, 0,09)	0,04 (-0,03, 0,10)	-0,10** (-0,17, -0,04)	-0,02 (-0,08, 0,03)	-0,04 (-0,09, 0,01)	-0,03 (-0,08, 0,02)
	0,015	0,03 (-0,03, 0,10)	0,05 (-0,01, 0,12)	0,06 (-0,00, 0,13)	-0,08 (-0,14, -0,01)	0,00 (-0,05, 0,05)	-0,01 (-0,05, 0,04)	-0,01 (-0,06, 0,04)

Соединение 22 (нМ) 0,06 0,24 0,98 3,99 15,6 62,4 250

Следует отметить, что отсутствие звездочек указывает на аддитивный эффект, антагонизм обозначается знаком «*», а синергия — знаком «**». Антагонистические и синергические эффекты получены из значимых вызовов на основе теста maxR, а числа, связанные с ними, интерпретированы как антагонистические или синергические соответственно.

15) Эффективность *in vivo* ингибитора менина-MLL в комбинации с ингибитором DHODH в диссеминированных моделях острого миелоидного лейкоза человека (MOLM-13 и OCI-AML)

5 15A) Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с ингибитором DHODH в модели MOLM-13 (KMT2A-r) в/в у мышей NSG

Дизайн исследования

Ингибитор менина-MLL, соединение **A1**, вводили перорально (п/о) в виде 20% бета-гидроксипропил-циклодекстрина (HP- β -CD). Ингибитор DHODH, соединение **22**, вводили перорально (п/о) в виде 0,5% метилцеллюлозы.

10 День 0 представляет собой день имплантации опухолевых клеток и начала исследования.

В исследовании эффективности MOLM-13 мышей, имеющих ксенотрансплантаты опухоли IV MOLM-13, случайным образом распределяли по группам лечения через 5 дней после приживления опухолевых клеток.

15 Ведение носителя, соединения **A1** (10 мг/кг или 30 мг/кг), соединения **22** (0,063 мг/кг или 0,125 мг/кг) или комбинации соединения **22** (0,063 мг/кг или 0,125 мг/кг) + соединения **A1** (10 мг/кг, после полудня) было начато на 5-й день и продолжалось ежедневно в течение 28 дней. В когорте комбинации мышам вводили соединение **22** до полудня, а затем с интервалом в 8 часов вводили соединение **A1**. Лечение каждой
20 группы с использованием соединения (соединений) в данном исследовании эффективности представлено в **таблице 28**.

Таблица 28. Лечение опухолей MOLM-13-у мышей

ГРУППА	ЛЕЧЕНИЕ (n = 10)	ДОЗА	СПОСОБ	ГРАФИК
1	Носитель	8 мл/кг	п/о / п/о	1 р./сут. x 28 / 1 р./сут. x 28
2	Соединение A1	10 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
3	Соединение A1	30 мг/кг;	п/о	1 р./сут. x 28
4	Соединение 22	0,063 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
5	Соединение 22	0,125 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
6	Соединение 22 + Соединение A1	0,063 мг/кг 10 мг/кг	п/о п/о	1 р./сут. x 28 1 р./сут. x 28
7	Соединение 22 + Соединение A1	0,063 мг/кг 30 мг/кг;	п/о п/о	1 р./сут. x 28 1 р./сут. x 28

8	Соединение 22 +	0,125 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
	Соединение A1	10 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
9	Соединение 22 +	0,125 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
	Соединение A1	30 мг/кг;	п/о	1 р./сут. x 28

Таблица 29. Влияние на медиану выживаемости и продолжительность жизни после лечения опухолей MOLM-13 у мышей

ЛЕЧЕНИЕ	Медиана выживаемости	%ILS
Носитель	18	
Соединение 22 (0,063 мг/кг)	38	*111
Соединение 22 (0,0125 мг/кг)	40,5	*125
Соединение A1 (10 мг/кг)	38	*111
Соединение A1 (30 мг/кг)	61	*239
Соединение 22 (0,063 мг/кг) + Соединение A1 (10 мг/кг)	67,5	*275
Соединение 22 (0,063 мг/кг) + Соединение A1 (30 мг/кг)	Н/Д	*†>383
Соединение 22 (0,125 мг/кг) + Соединение A1 (10 мг/кг)	Н/Д	*†>383
Соединение 22 (0,125 мг/кг) + Соединение A1 (30 мг/кг)	Н/Д	*†>383

*p<0,05 по сравнению с контролем-носителем †мыши, получавшие ингибитор DHODH;

5 Н/Д = медиана выживаемости не достигнута

Кривая выживаемости Каплана-Мейера представлена на **ФИГ. 11А**, а медиана выживаемости и % ILS приведены в **таблице 29**. По показателю %ILS введение мышам ингибитора DHODH, соединения **22**, в комбинации с соединением **A1** привело к статистически значимому увеличению продолжительности жизни мышей, несущих опухоль MOLM-13, по сравнению с мышами, получавшими носитель. При комбинации 0,063 мг/кг соединения **22** с 30 мг/кг соединения **A1** или при комбинации 0,125 мг/кг соединения **22** с 10 или 30 мг/кг соединения **A1** было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни, превышающее аддитивное и статистически значимое по сравнению с монотерапией либо соединением **22**, либо соединением **A1**.

15Б) Эффективность ингибитора менина-MLL в комбинации с ингибитором DHODH в модели OCI-AML3 (NPM1c) в/в у мышей NSG

В исследовании эффективности OCI-AML3 мышей, имеющих ксенотрансплантаты опухоли IV OCI-AML3, случайным образом распределяли по группам лечения через 5
 5 дней после приживления опухолевых клеток. Ведение носителя (как описано выше для MOLM-13), соединения **A1** (30 мг/кг или 100 мг/кг), соединения **22** (0,125 мг/кг или 0,25 мг/кг) или комбинации соединение **22** (0,125 мг/кг или 0,25 мг/кг) + соединение **A1** (30 мг/кг или 100 мг/кг, после полудня) было начато на 5-й день и продолжалось
 10 ежедневно в течение 28 дней. В когортах комбинации мышам вводили соединение **22** в первой половине дня, а затем с интервалом в 8 часов вводили соединение **A1**. По сравнению с исследованием диссеминированного MOLM-13 были использованы более высокие дозы соединения **A1** или соединения **22** в связи с различной чувствительностью опухолей к монотерапии. Лечение каждой группы с использованием соединения (соединений) в данном исследовании эффективности
 15 представлено в таблице 30.

Таблица 30. Лечение опухолей OCI-AML3- у мышей

ГРУППА	ЛЕЧЕНИЕ (n = 10)	ДОЗА	СПОСОБ	ГРАФИК
1	Носитель	8 мл/кг	п/о / п/о	1 р./сут. x 28 / 1 р./сут. x 28
2	Соединение A1	30 мг/кг;	п/о	1 р./сут. x 28
3	Соединение A1	100 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
4	Соединение 22	0,125 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
5	Соединение 22	0,25 мг/кг	п/о	1 р./сут. x 28
6	Соединение 22 + Соединение A1	0,125 мг/кг 30 мг/кг;	п/о п/о	1 р./сут. x 28 1 р./сут. x 28
7	Соединение 22 + Соединение A1	0,25 мг/кг 100 мг/кг	п/о п/о	1 р./сут. x 28 1 р./сут. x 28

20 **Таблица 31. Влияние на медиану выживаемости и продолжительность жизни после лечения опухолей OCI-AML3 у мышей**

ЛЕЧЕНИЕ	Медиана выживаемости	%ILS
Носитель	26	

Соединение 22 (0,125 мг/кг)	41,5	*60
Соединение 22 (0,25 мг/кг)	43	*65
Соединение A1 (30 мг/кг)	38,5	*48
Соединение A1 (100 мг/кг)	40	*54
Соединение 22 (0,125 мг/кг) + Соединение A1 (30 мг/кг)	48	*†85
Соединение 22 (0,25 мг/кг) + Соединение A1 (100 мг/кг)	Н/Д	*†100

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем-носителем †мыши, получавшие ингибитор DHODH;

Н/Д = медиана выживаемости не достигнута

5 Кривая выживаемости Каплана-Мейера представлена на **ФИГ. 11Б**, а медиана выживаемости и % ILS приведены в **таблице 31**. Для мышей, получавших любую из комбинаций соединения **22** + соединение **A1**, медиана выживаемости была достигнута за большее количество дней, чем при применении носителя или при сравнении с каждым соединением в монотерапии, что отражено в **таблице 31**. По показателю %ILS введение мышам ингибитора DHODH, соединения **22**, в комбинации с соединением **A1**

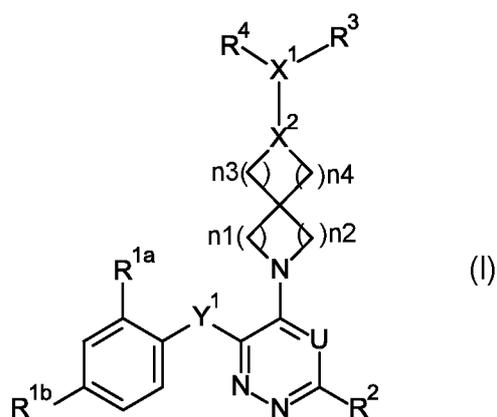
10 привело к статистически значимому увеличению продолжительности жизни мышей, имеющих опухоль OCI-AML3, по сравнению с мышами, получавшими носитель или соединение **22** или соединение **A1** в качестве монотерапии.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая:

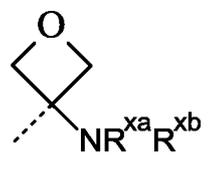
- терапевтически эффективное количество ингибитора менина и белка лейкоза смешанного происхождения 1 (MLL) формулы (I) или его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и
- терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого терапевтического агента, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент, ингибитор цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор изоцитратдегидрогеназы, иммуномодулирующий агент или ингибитор дигидрооротат дигидрогеназы;

15 причем ингибитор менина-MLL формулы (I) имеет структуру:



где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$; Нет; или



20 Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-4} -алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

5 R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

10 X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

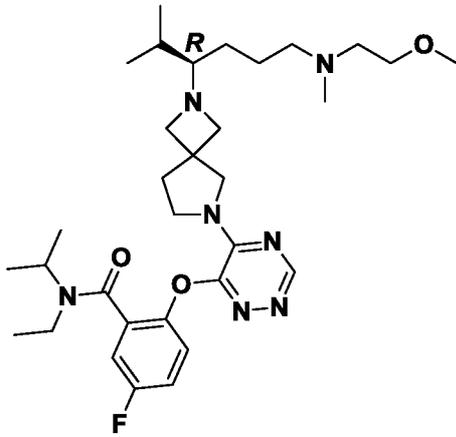
каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

15 R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

20 каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

25 каждый R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

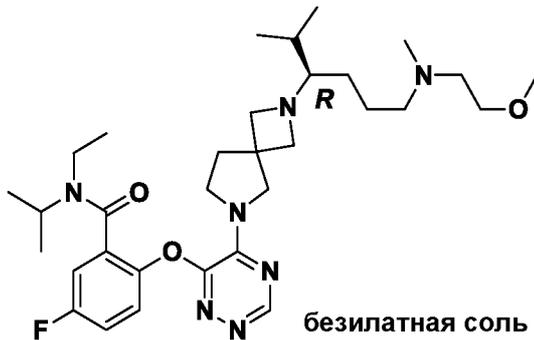
2. Комбинация по п. 1, в которой ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой соединение **A**:



или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

5

3. Комбинация по п. 1, в которой ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой соединение **A4-a**:



или его сольват.

10

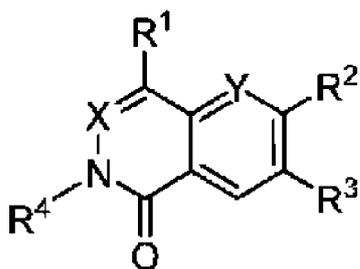
4. Комбинация по любому из пп. 1–3, в которой по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент.

5. Комбинация по п. 4, в которой гипометилирующий агент представляет собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

15

6. Комбинация по любому из пп. 1–3, в которой по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор дигидрооротат дигидрогеназы.

7. Комбинация по п. 6, в которой ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Z):



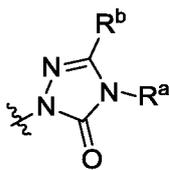
(Z), где

5 X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆алкенила; C₁₋₆галогеналкила; C₁₋₆галогеналкила, замещенного OH или OCH₃; C₂₋₆галогеналкенила; N(CH₃)₂; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкила, замещенного C₁₋₆алкилом; и фенила;

10



R² представляет собой ; где

R^a выбирают из группы, состоящей из: C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и C₃₋₆циклоалкила;

R^b представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, галогена, CN, OC₁₋₆алкила, OC₁₋₆галогеналкила и OC₃₋₆циклоалкила.

15

R³ выбран из группы, состоящей из: H, галогена, CH₃ и OCH₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из:

- C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя OCH₃; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного CH₃ или OCH₃;

20

CH₂-C₃₋₆циклоалкила; и ;

- ;

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват или стереоизомер.

8. Комбинация по п. 7, в которой ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы представляет собой 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопный вариант или N-оксид.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Комбинация по любому из пп. 1–8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения в качестве лекарственного средства.

11. Комбинация по любому из пп. 1–8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения в профилактике или лечении, в частности лечении, гематопэтического расстройства.

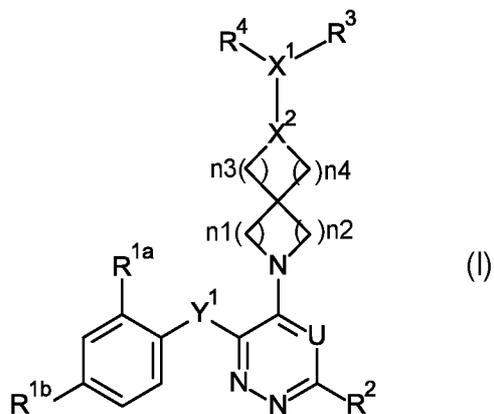
12. Комбинация или фармацевтическая композиция для применения по п. 11, в которой гематопэтическое расстройство представляет собой нуклеофосмин 1 (NPM1)-мутированный лейкоз или MLL-перегруппированный лейкоз.

13. Комбинация или фармацевтическая композиция для применения по п. 11, в которой гематопэтическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

14. Способ лечения субъекта, у которого был диагностирован рак, включающий введение субъекту:

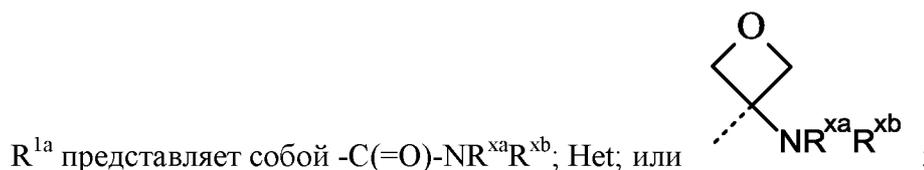
- терапевтически эффективного количества ингибитора менина и белка лейкоза смешанного происхождения 1 (MLL) формулы (I) или его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и
- терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного другого терапевтического агента, причем по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент, ингибитор

цитидиндезаминазы, интеркалирующий ДНК агент, аналог пиримидина, аналог пурина, ингибитор киназы, ингибитор CD20, ингибитор IDH, иммуномодулирующий агент или ингибитор DHODH; причем ингибитор менина-MLL формулы (I) имеет структуру:



5

где



Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; причем указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

каждый R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}$ -, $-O-$ или $-NR^{5c}$ -;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

20

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых

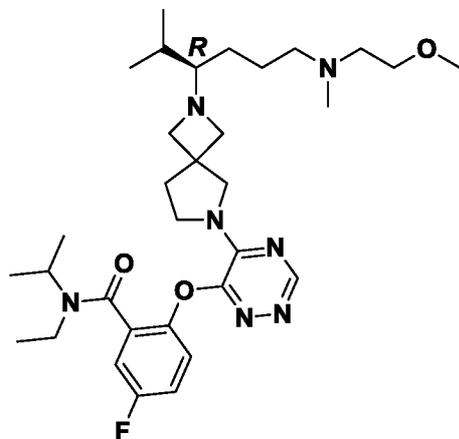
независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; и

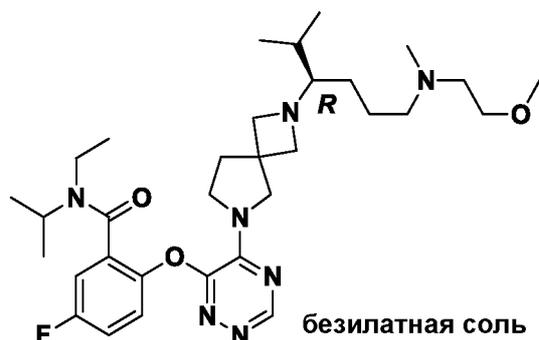
каждый R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

15. 15. Способ по п. 14, в котором ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой соединение А:



или ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

16. Способ по п. 14, в котором ингибитор менина-MLL формулы (I) представляет собой соединение **A4-a**:



или его сольват.

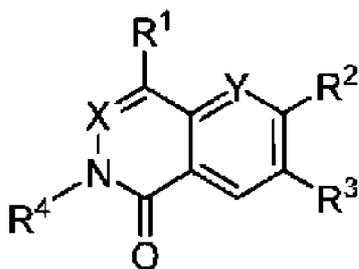
5

17. Способ по любому из пп. 14–16, в котором по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент.

18. Способ по п. 17, в котором гипометилирующий агент представляет собой азациитидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

19. Способ по любому из пп. 14–16, в котором по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы.

20. Способ по п. 19, в котором ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Z):

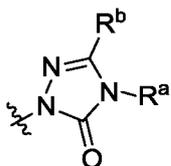


(Z), где

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

R^1 выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного OH или $OSCH_3$; C_{2-6} алкенила; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного OH или $OSCH_3$; C_{2-6} галогеналкенила; $N(CH_3)_2$; C_{3-6} циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного C_{1-6} алкилом; и фенила;



R^2 представляет собой ; где

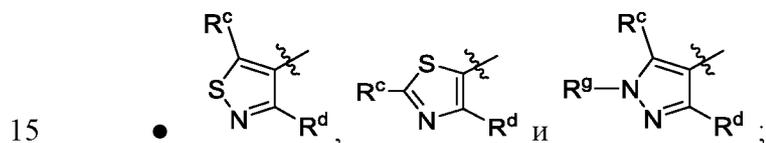
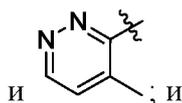
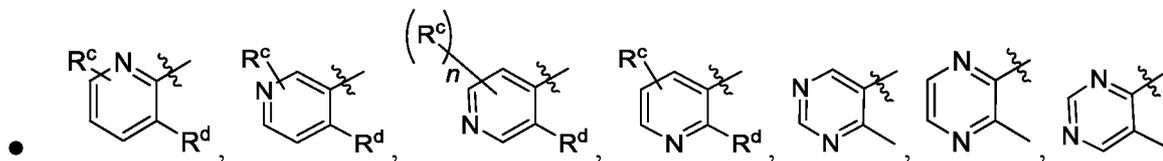
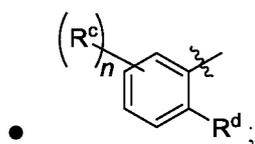
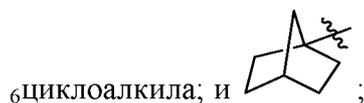
R^a выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила;

5 R^b представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, галогена, CN, OC_{1-6} алкила, OC_{1-6} галогеналкила и OC_{3-6} циклоалкила.

R^3 выбран из группы, состоящей из: H, галогена, CH_3 и OCH_3 ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 10 • C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя OCH_3 ; C_{3-6} циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного CH_3 или OCH_3 ; CH_2-C_3-



где

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 , SCH_3 и OCF_3 ; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; и OC_{1-6} алкила;

20

R^d выбирают из группы, состоящей из: H; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH_3 ,

SCH₃ и OCF₃; C₁₋₆галогеналкила; C₁₋₆галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH₃; CN; и OC₁₋₆алкила;

R^g выбран из группы, состоящей из: H; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH, OCH₃, SCH₃ и OCF₃; C₁₋₆галогеналкила; и C₁₋₆галогеналкила, замещенного одним членом, выбранным из группы, состоящей из: OH и OCH₃; и

5

n равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль, изотоп, N-оксид, сольват и стереоизомер;

10 или соединение, выбранное из:

2-(2-хлор-6-фторфенил)-6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-1(2H)-она;

6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-йодоизохинолин-1(2H)-она;

15

2-(2-хлор-6-фторфенил)-7-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2H)-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-7-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)фалазин-1(2H)-она;

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват или стереоизомер.

20

21. Способ по п. 19, в котором ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы представляет собой 6-(4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-фтор-4-изопропил-2-(о-толил)изохинолин-1(2H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, изотопный вариант или N-оксид.

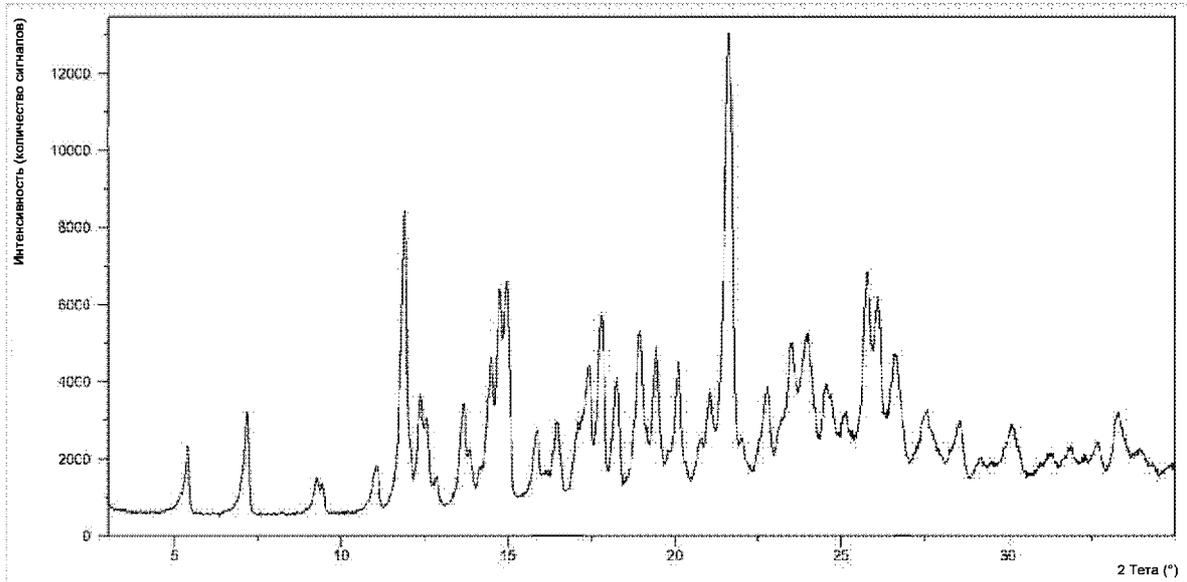
25

22. Способ по п. 14, в котором ингибитор менина-MLL представляет собой соединение A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один другой терапевтический агент представляет собой ингибитор дигидрооротат дегидрогеназы.

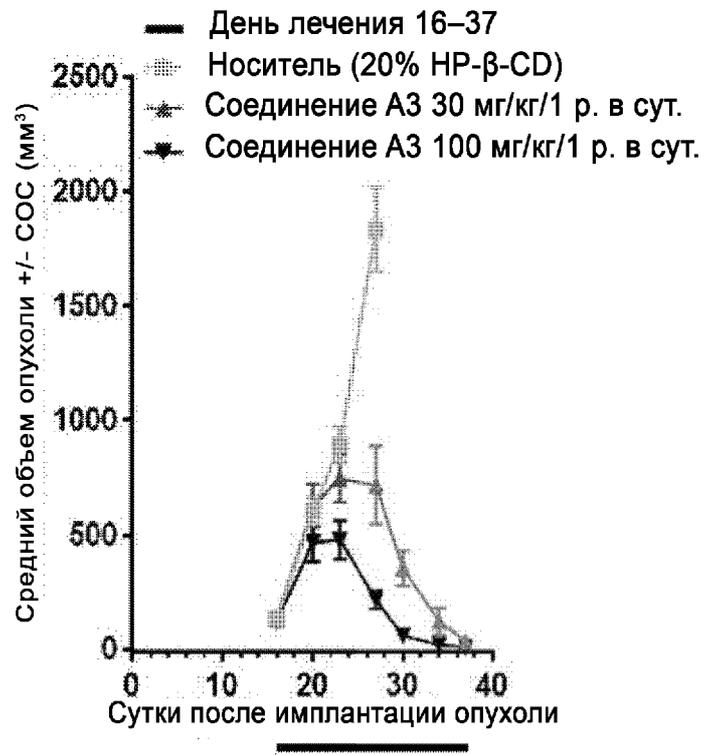
30

23. Способ по любому одному из пп. 14–22, в котором рак представляет собой гематопэтическое расстройство.

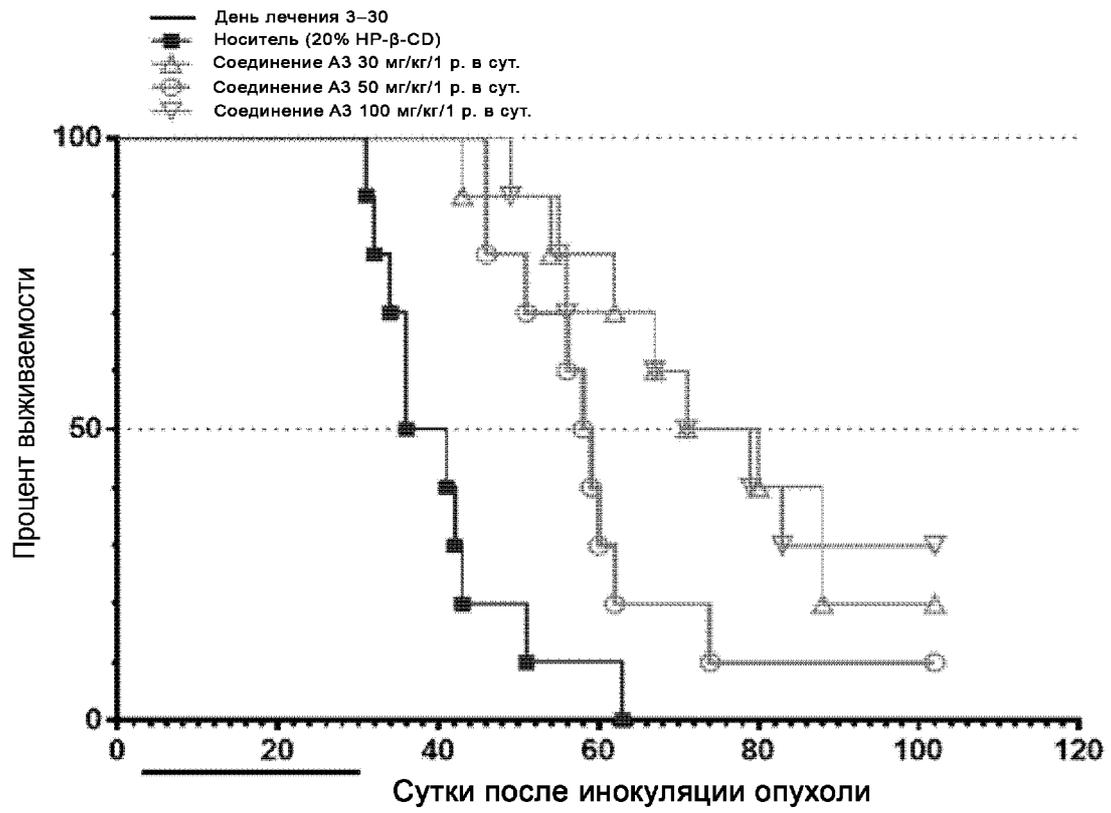
24. Способ по п. 23, в котором гематопоэтическое расстройство представляет собой нуклеофосмин 1 (NPM1)-мутированный лейкоз или MLL-перегруппированный лейкоз.
25. Способ по п. 23, в котором гематопоэтическое расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).
- 5



ФИГ. 1

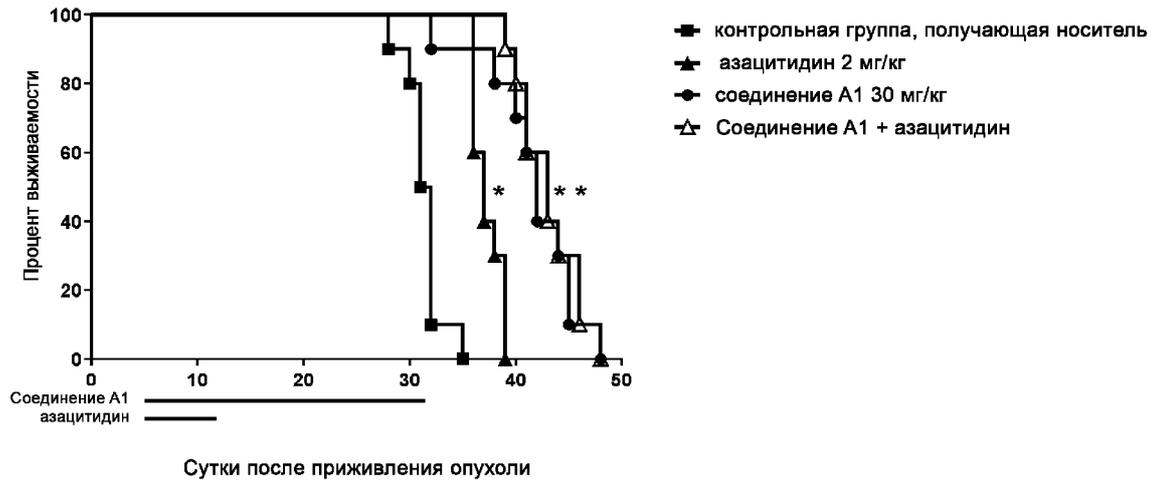


ФИГ. 2

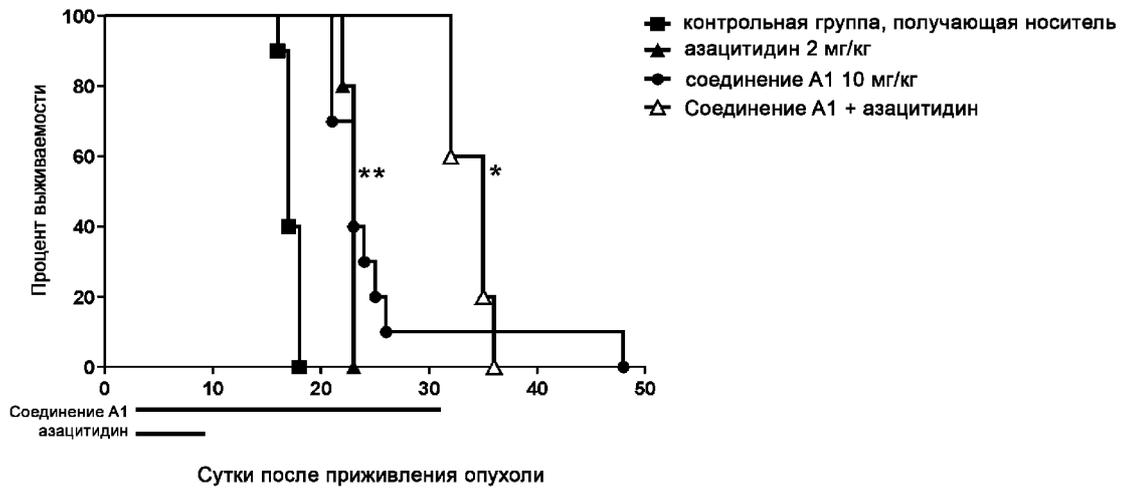


ФИГ. 3

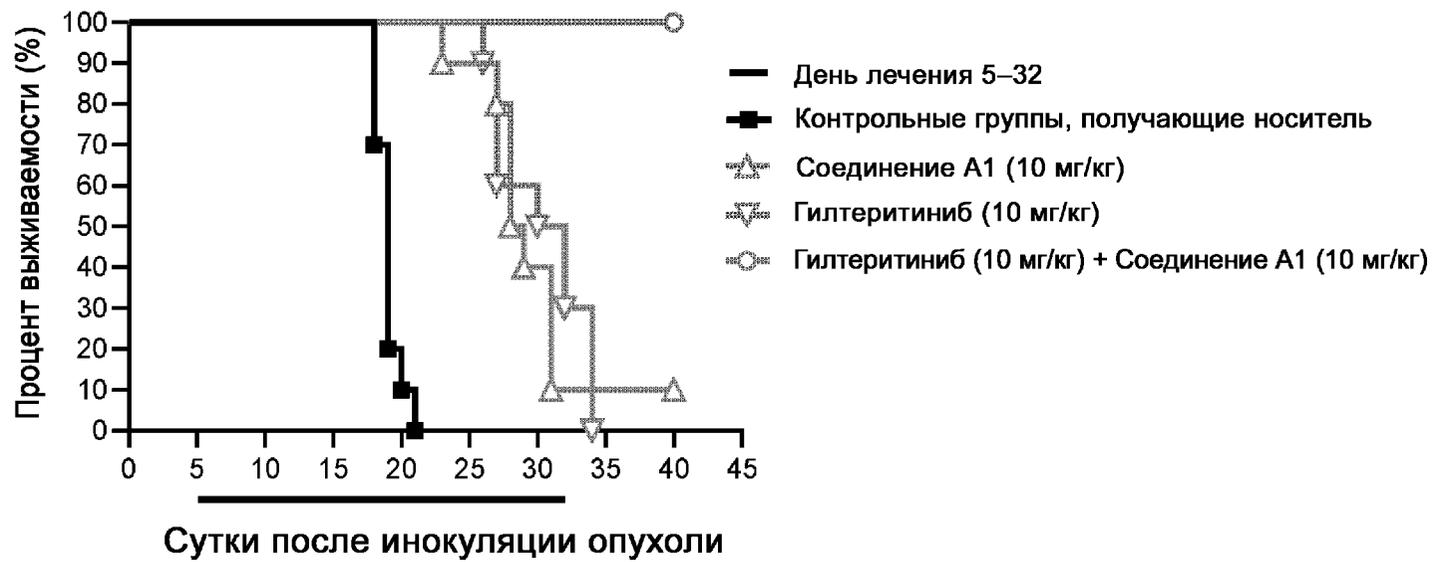
А



В

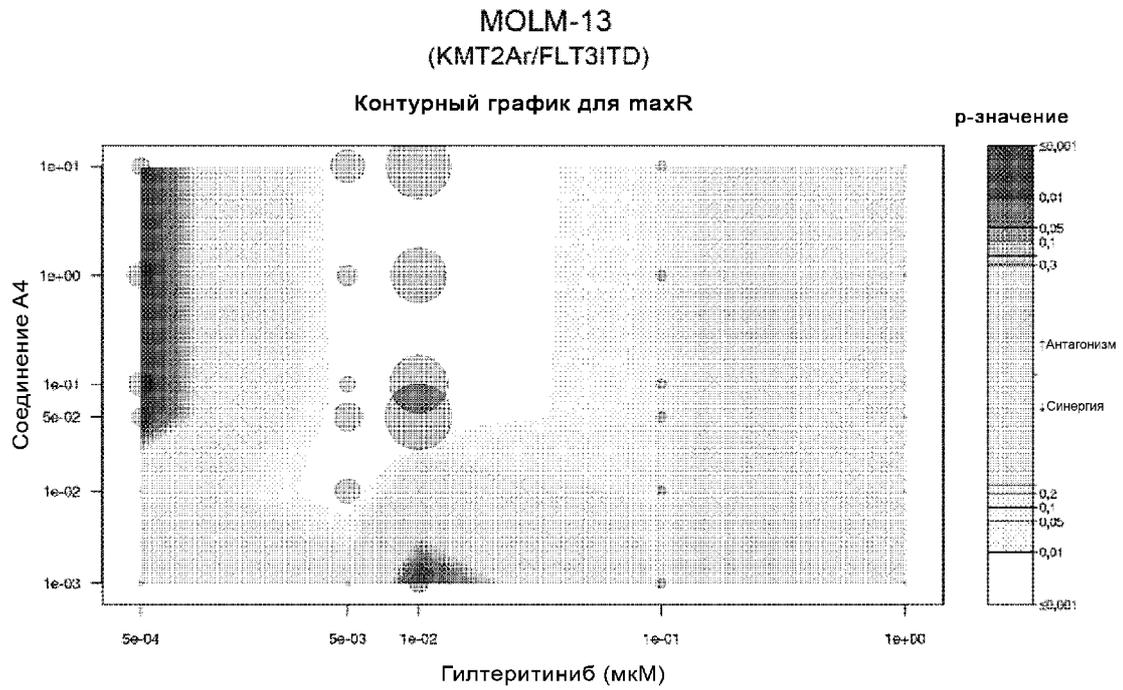


ФИГ. 4

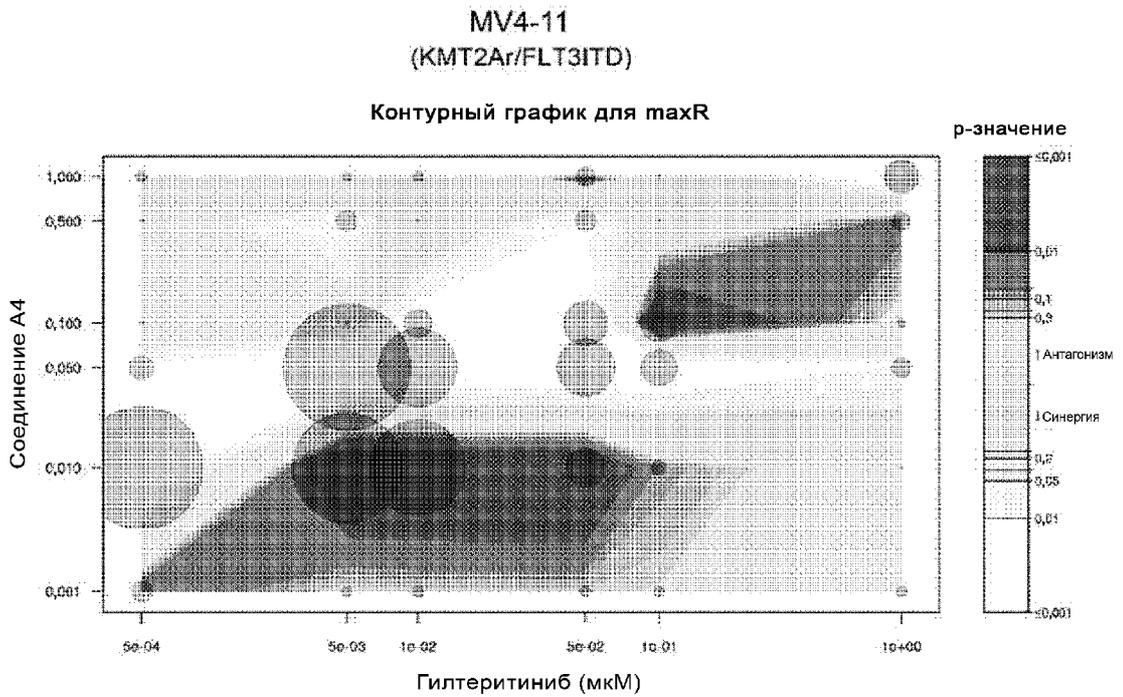


ФИГ. 5

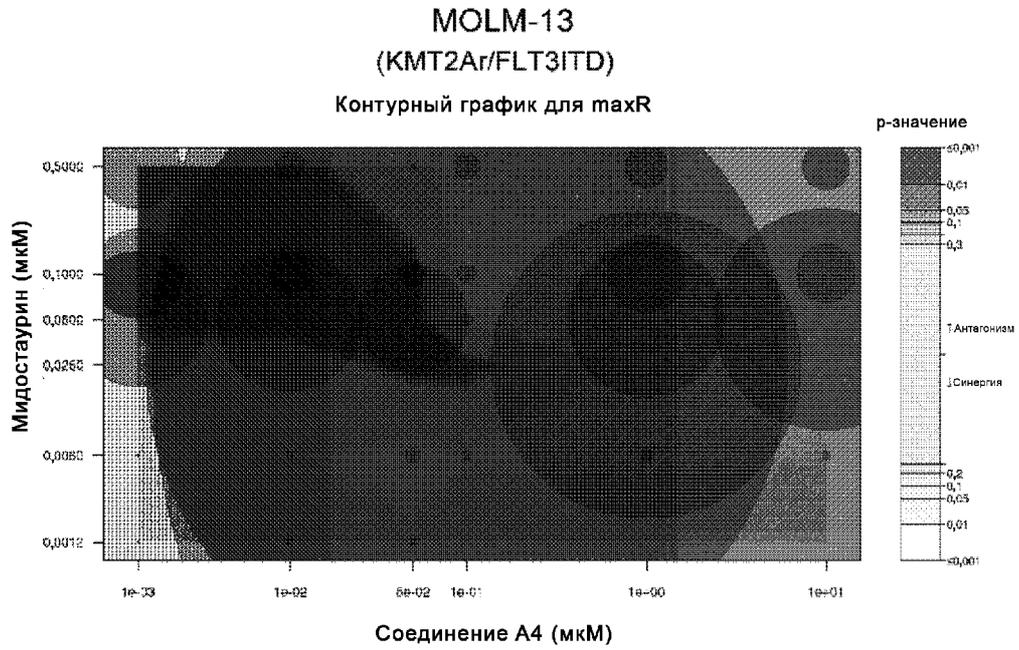
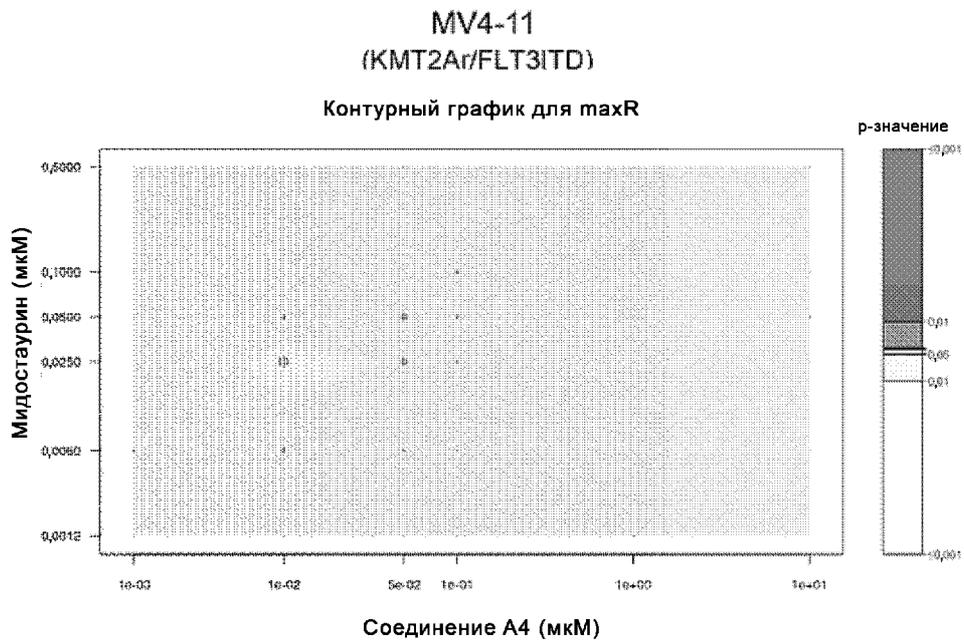
A



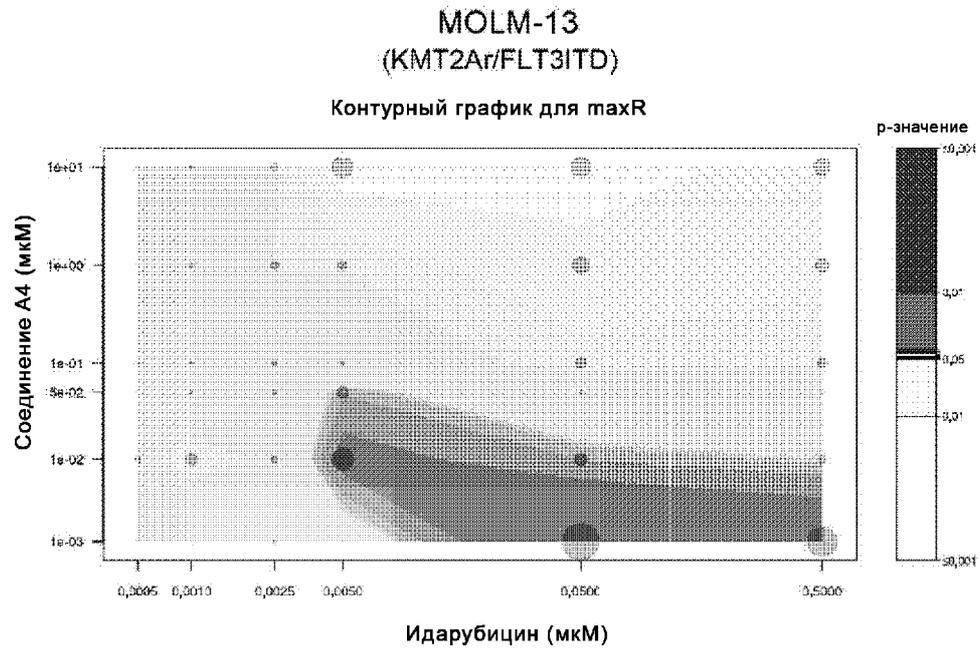
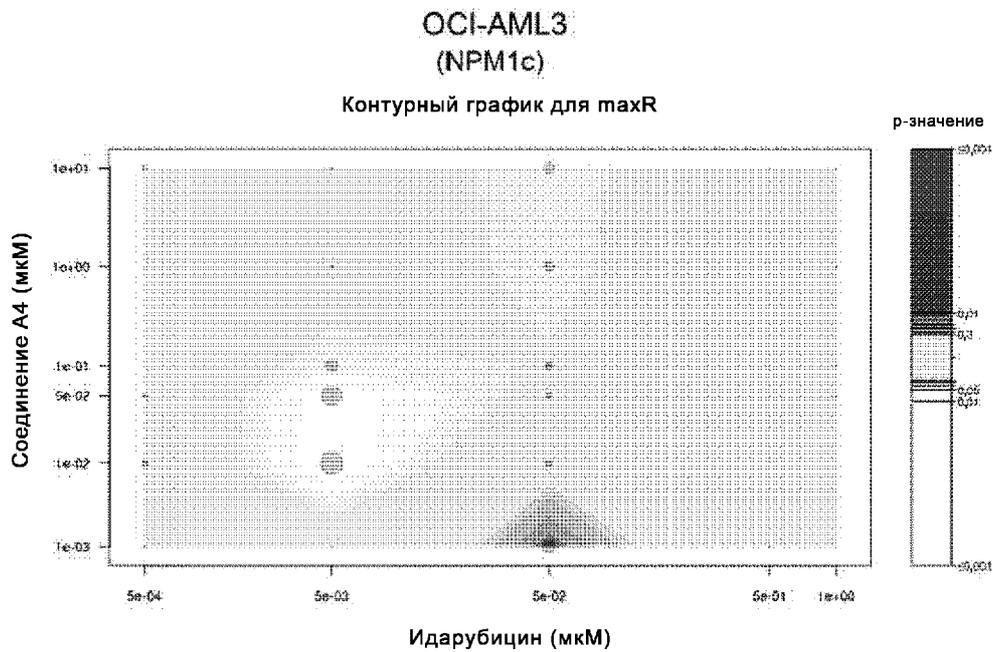
B



ФИГ. 6

A**B**

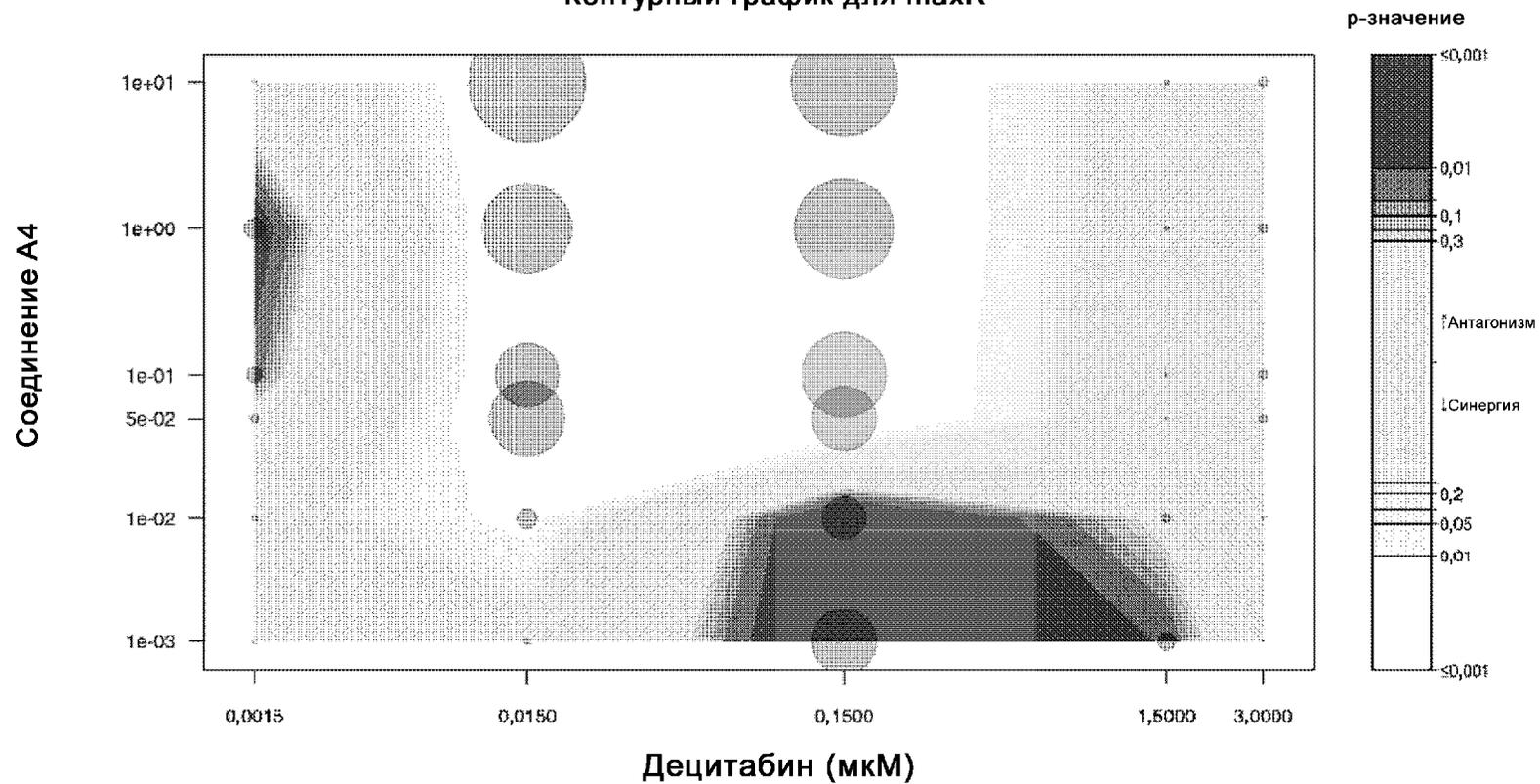
ФИГ. 7

A**B**

ФИГ. 8

MOLM-13
(KMT2Ar/FLT3ITD)

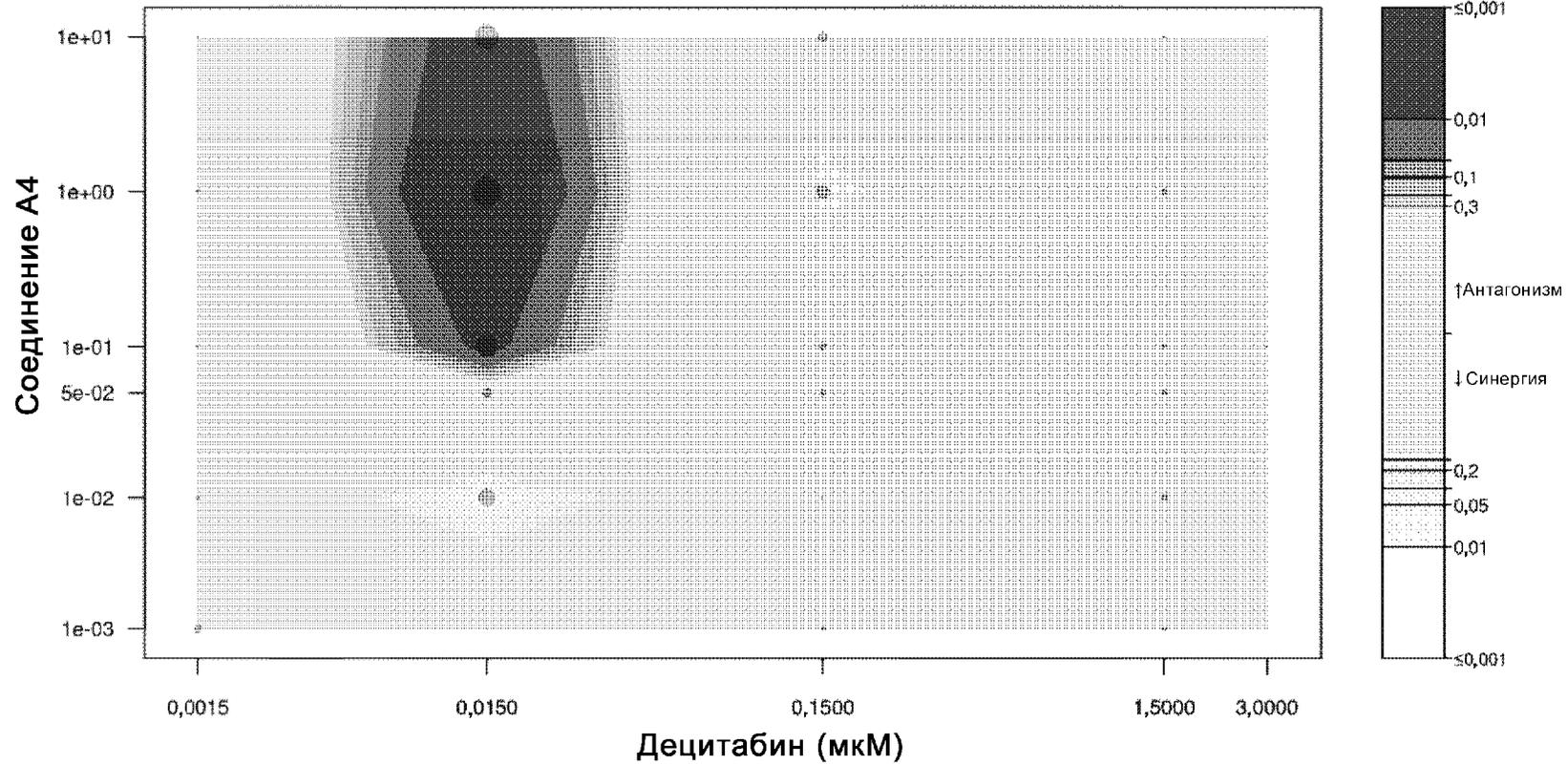
Контурный график для maxR



ФИГ. 9А

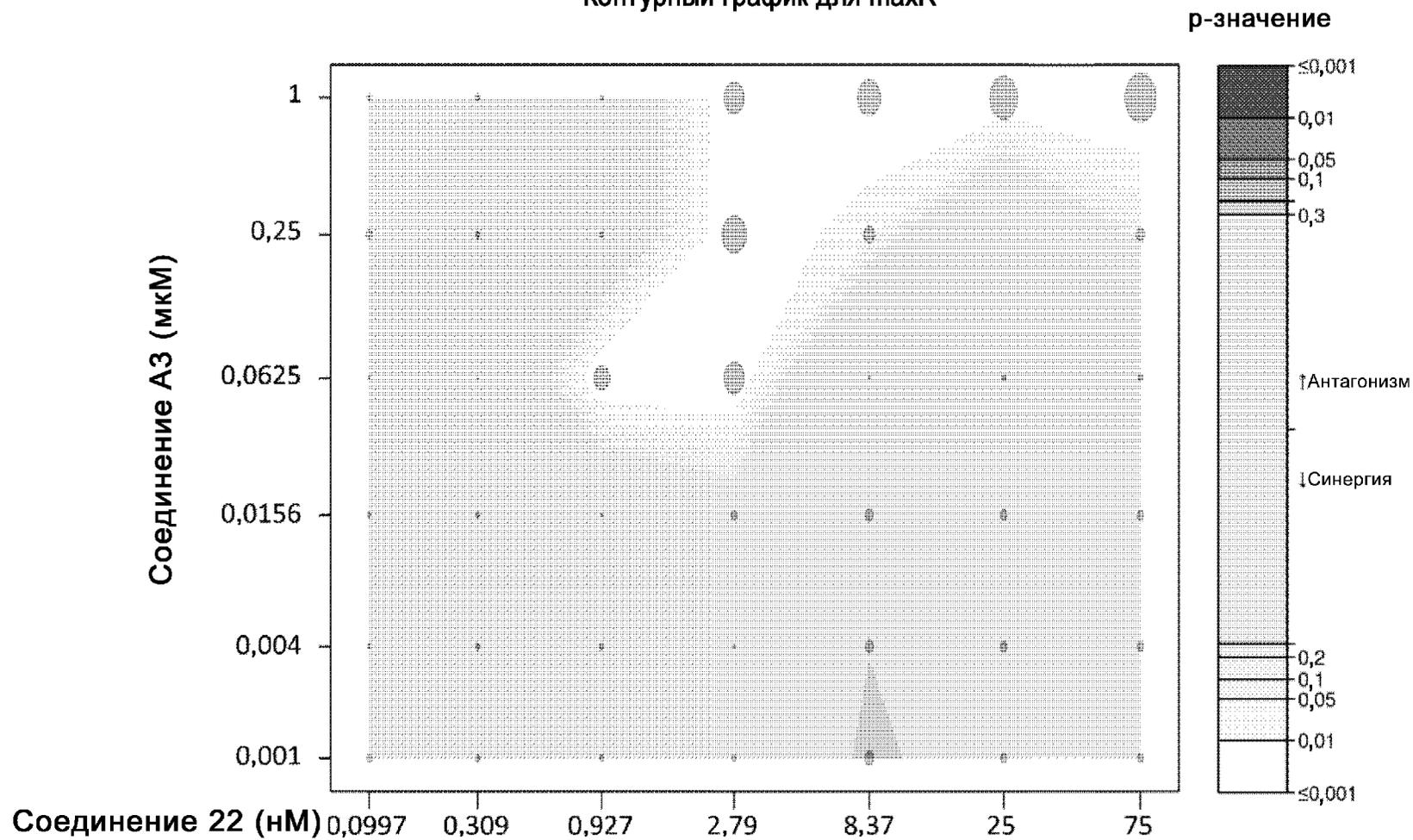
OCI-AML3 (NPM1c)

Контурный график для maxR



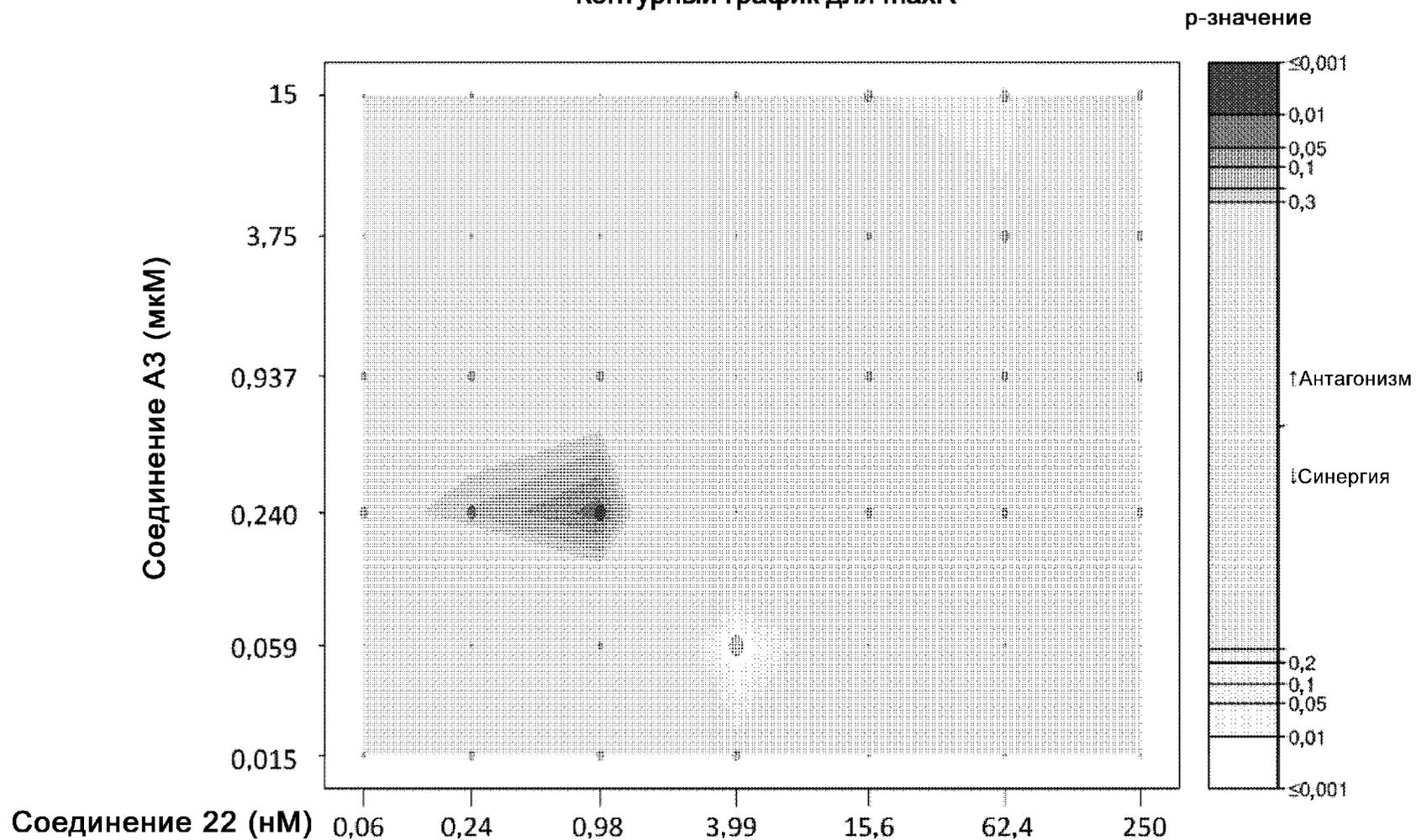
ФИГ. 9Б

Контурный график для maxR

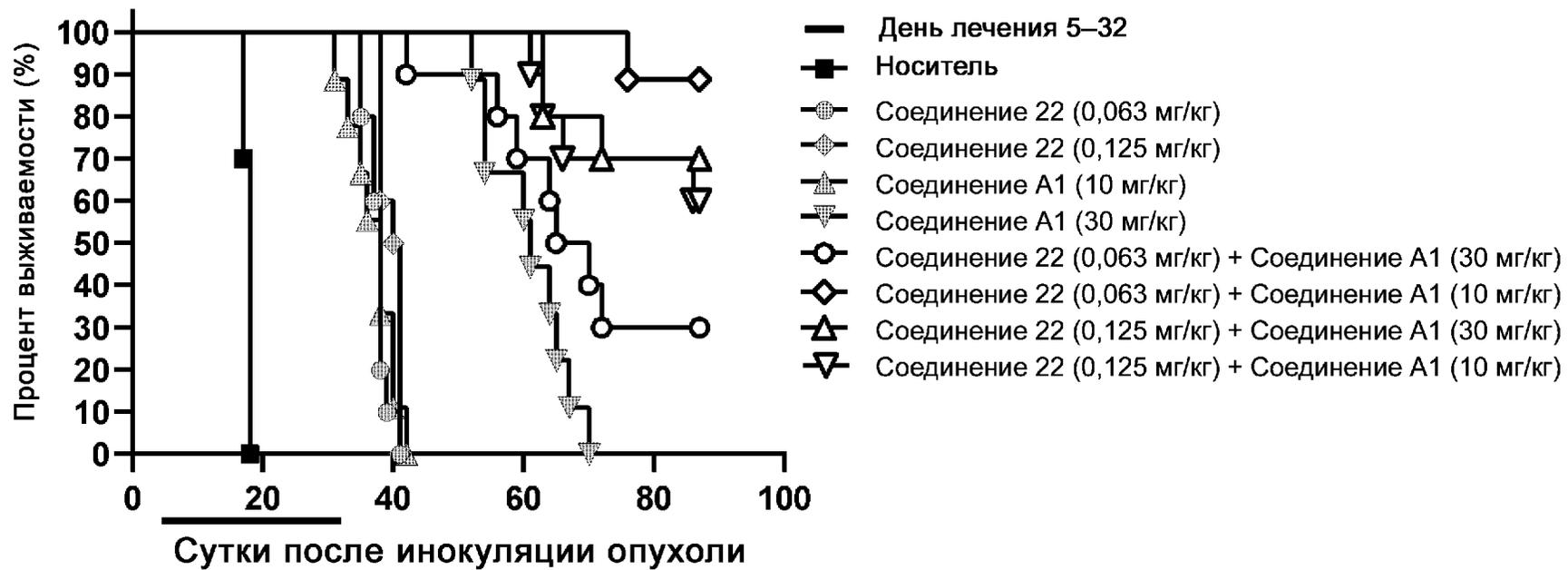


ФИГ. 10А

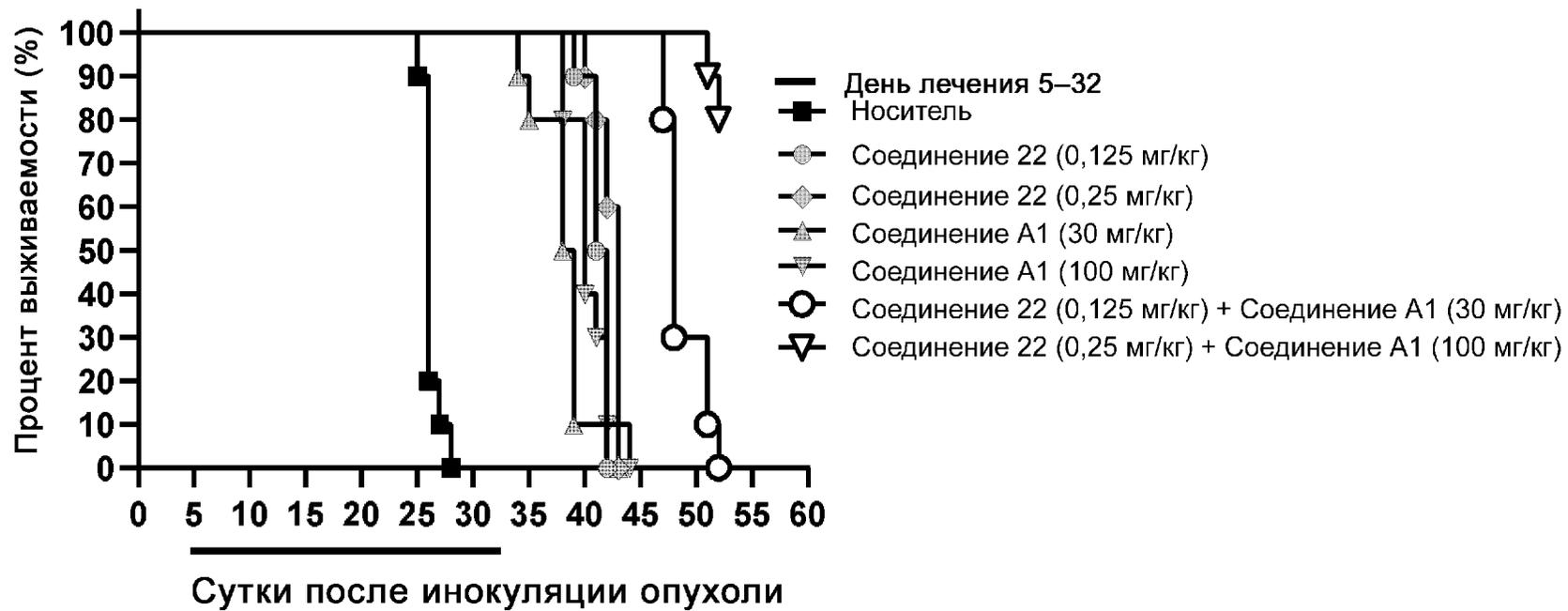
Контурный график для maxR



ФИГ. 10Б



ФИГ. 11А



ФИГ. 11Б