

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491717 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.02

(51) Int. Cl. C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.05

(54) **ОБОГАЩЕННЫЕ ДЕЙТЕРИЕМ ПИПЕРИДИНИЛМЕТИЛПУРИНАМИНЫ
И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

(31) 63/296,676

(32) 2022.01.05

(33) US

(86) PCT/US2023/010204

(87) WO 2023/133201 2023.07.13

(71) Заявитель:
K36 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Коннолли Терренс Джозеф, Льюис
Чад Артур (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении описаны обогащенные дейтерием пиперидинилметилпуринамины и родственные соединения, фармацевтические композиции, их применение для ингибирования NSD2 и их применение для лечения заболевания или патологического состояния, такого как рак.

202491717
A1

202491717
A1

ОБОГАЩЕННЫЕ ДЕЙТЕРИЕМ ПИПЕРИДИНИЛМЕТИЛПУРИНАМИНЫ И
РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
5 ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной
заявке U.S. № 63/296676, поданной 5 января 2022 г., полное содержание которой
10 включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к обогащенным дейтерием
пиперидинилметилпуринаминам и родственным соединениям,
фармацевтическим композициям, их применению для ингибирования NSD2 и их
15 применению для лечения заболевания или патологического состояния, такого
как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак остается важной проблемой здравоохранения, несмотря на
существенные объем исследований и научные достижения, относящиеся к
20 лечению этого заболевания, описанные в литературе. Сólидные опухоли,
включая рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легких,
остаются чрезвычайно распространенными среди населения мира.
Существующие в настоящее время возможности лечения этих раковых
заболеваний не являются эффективными для всех пациентов и/или они приводят
25 к существенным побочным эффектам. Для удовлетворения этой
неудовлетворенной потребности в области лечения рака необходимы новые
средства лечения.

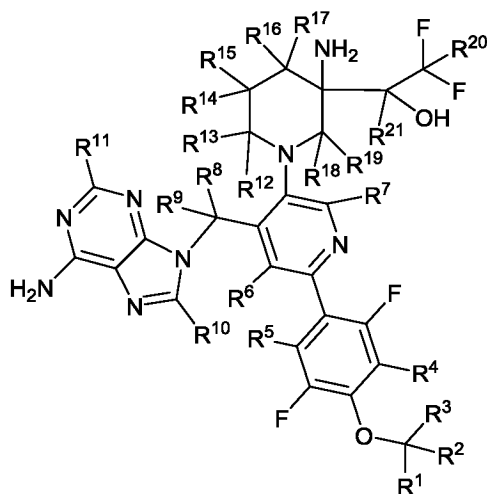
Связывающий ядерный рецептор содержащий домен SET белок 2 (NSD2),
также известный, как домен SET множественной миеломы (MMSET) или
30 кандидат 1 синдрома Вольфа-Хиршхорна (WHSC1), является эпигенетическим
модификатором, играющим роль в онкогенезе. Несколько раковых заболеваний
человека связаны со сверхэкспрессированием NSD2 и/или активирующими
точечными мутациями в NSD2 (Coussens *et al.*, *J. Biol. Chem.* 293 (2018) 13750-
13654.) Так, например, сообщали о сильной экспрессии NSD2 при раковых

заболеваниях человека, включая рак мочевого пузыря, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, яичников, кожи, матки, молочной железы, предстательной железы и глиобластоме. Кроме того, геномы страдающих раковыми заболеваниями детей, по-видимому, весьма вероятно, включают мутации NSD2. В заключение, повышающую регуляцию NSD2 связывали с активным развитием опухоли и плохим прогнозом. Некоторые соединения, которые ингибируют NSD2, описаны в публикации заявки на международный патент WO 2021/028854. Для пациентов, страдающих связанным с NSD2 заболеванием или патологическим состоянием, желательны дополнительные соединения, которые ингибируют NSD2.

В настоящем изобретении решены указанные выше задачи и предоставлены другие сопутствующие преимущества.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к обогащенным дейтерием пиперидинилметилпуринаминам и родственным соединениям, фармацевтическим композициям, их применению для ингибирования NSD2 и их применению для лечения заболевания или патологического состояния, такого как рак. В частности, одним объектом настоящего изобретения является набор обогащенных дейтерием пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений, таких как соединение, описываемое формулой I:

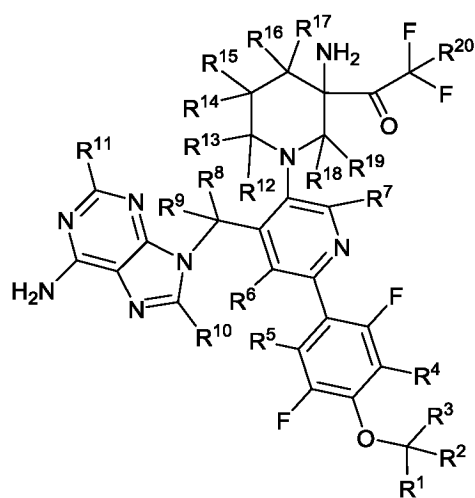


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как это определено в подробном описании изобретения. Дополнительное описание дополнительных наборов обогащенных дейтерием

пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений приведено в подробном описании изобретения. Соединения могут являться частью фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

5 Другим объектом настоящего изобретения является набор замещенных дифторметилкетон пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений, включая обогащенные дейтерием соединения, такие как соединение, описываемое формулой II:



(II)

10 или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как это определено в подробном описании изобретения. Дополнительное описание дополнительных наборов замещенных дифторметилкетон пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений приведено в
15 подробном описании изобретения. Соединения могут являться частью фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

20 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения у субъекта заболевания или патологического состояния, опосредуемого с помощью NSD2. Способ включает введение нуждающемуся в нем субъекту соединения, описанного в настоящем изобретении, такого как соединение формулы I или II, в терапевтически эффективном количестве с целью лечения заболевания или патологического состояния, как это дополнительно описано в подробном описании изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности содержащего домен SET ядерного белка 2 (NSD2). Способ включает введение NSD2 во взаимодействие с соединением, описанным в настоящем изобретении, таким как соединение формулы I или II, в эффективном количестве с целью ингибирования активности указанного NSD2, как это дополнительно описано в подробном описании изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к обогащенным дейтерием пиперидинилметилпуринаминам и родственными соединениям, фармацевтическим композициям, их применению для ингибирования NSD2 и их применению для лечения заболевания или патологического состояния, такого как рак. При практическом осуществлении настоящего изобретения, если не указано иное, используют обычные методики органической химии, фармакологии, молекулярной биологии (включая методики получения рекомбинантных структур), цитологии, биохимии и иммунологии. Такие методики описаны в литературе, например, в публикациях "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, и периодические обновления); и "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991), каждая из которых во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

"Обогащенное дейтерием" означает такую характеристику соединения, что оно содержит количество дейтерия, превышающее содержащееся во встречающихся в природе соединениях или синтетических соединениях, полученных из веществ, обладающих встречающимся в природе распределением изотопов. В настоящем изобретении в некоторых случаях точно определено пороговое количество при обогащении дейтерием и все выраженные в процентах значения, указанные для количества содержащегося дейтерия, являются молярными содержаниями.

Дейтерий (^2H) является стабильным, нерадиоактивным изотопом водорода ^1H и он обладает атомной массой, равной 2,014. Водород встречается в природе в виде смеси изотопов водорода ^1H (т. е. протия), дейтерия (^2H) и трития (^3H). Содержание дейтерия в природе составляет 0,015%. Для специалиста в данной

области техники должно быть очевидно, что во всех химических соединениях, содержащих атом Н, атом Н, по существу представляет собой смесь водорода ^1H , дейтерия (^2H) и трития (^3H), где содержание дейтерия составляет примерно 0,015%. Таким образом, соединения, обладающие содержанием дейтерия, которое увеличено по сравнению с его содержанием в природе, составляющим 0,015%, считаются неприродными и, в результате, они являются новыми в отличие от их необогащенных аналогов.

Различные объекты настоящего изобретения описаны ниже в разделах; однако объекты настоящего изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не ограничиваются любым конкретным разделом. Кроме того, если для переменной не приведено определение, то применимо предшествующее описание переменной.

Определения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают в общем описанные в настоящем изобретении и они дополнительно проиллюстрированы соединениями классов, подклассов и видов, раскрытых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, применимы приведенные ниже определения. Если не указано иное, эти определения применимы не зависимо от того, используют ли термин отдельно или в комбинации с другими терминами. Таким образом, определение "алкила" применимо к "алкилу", а также к "алкильным фрагментам", содержащимся в "-О-алкил" и т. п. Для задач настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

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

углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим (в настоящем изобретении также называемый "циклоалифатическим"), который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления "циклоалифатический" означает моноциклический C₃-C₆-углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим, который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и образованные из них комбинированные группы, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "бициклическое кольцо" или "бициклическая кольцевая система" означает любую бициклическую кольцевую систему, т. е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или содержащую одну или большее количество кратных связей, содержащую один или большее количество общих атомов, расположенных между двумя кольцами кольцевой системы. Таким образом, термин включает любые допустимые случаи конденсации колец, такие как ортоконденсированные и спироциклические системы. При использовании в настоящем изобретении термин "гетеробициклический" является подгруппой термина "бициклический", где необходимо, чтобы в одном или в обоих кольцах бицикла содержался один или большее количество гетероатомов. Такие гетероатомы могут содержаться в положении соединения колец и они необязательно являются замещенными, и они могут быть выбраны из числа

следующих: азот (включая N-оксиды), кислород, сера (включая окисленные формы, такие как сульфоны и сульфонаты), фосфор (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бор и т. п. В некоторых вариантах осуществления бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома.

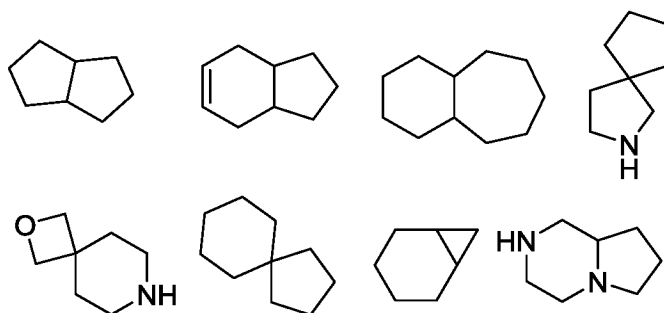
5 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т. е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. В соответствии с определением IUPAC

10 (Международный союз теоретической и прикладной химии), "мостик" означает неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "голова мостика" означает любой атом каркаса кольцевой системы, который связан с тремя или большим количеством атомов каркаса (исключая атомы водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая

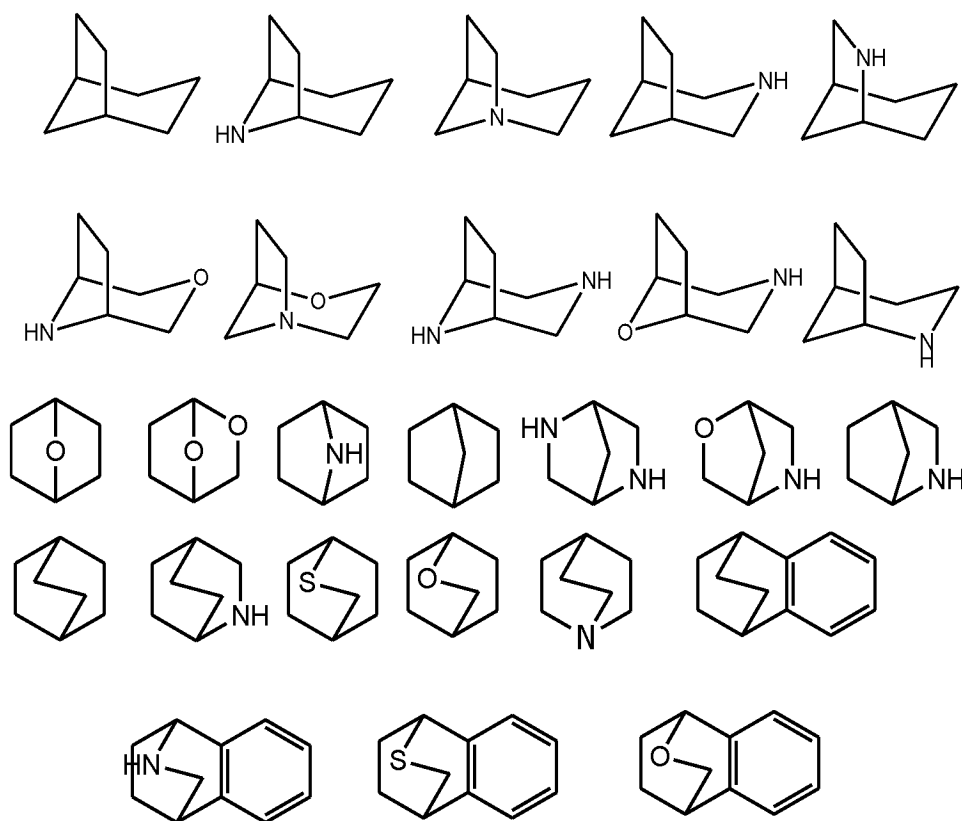
15 бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к

20 остальной части молекулы по любому способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или большее количество заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота, содержащийся в мостиковой бициклической группе, необязательно является замещенным. Типичные бициклические кольца

25 включают:



Типичные мостиковые бициклические группы включают:



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

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

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

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

20 При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная C₁-C₈-

углеводородная цепь (или C₁-C₆-углеводородная цепь)" означает двухвалентные, алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как это определено в настоящем изобретении.

Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу.

5 "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т. е. группу -(CH₂)_n-, в которой n обозначает положительное целое число, предпочтительно равное от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или большее количество содержащихся в метиле атомов водорода заменены
10 заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "-(C₀-алкилен)-" означает связь. Соответственно, термин "-(C₀-C₃-алкилен)-" включает связь (т. е. C₀) и -(C₁-C₃-алкиленовую)- группу.

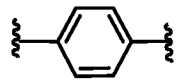
Термин "алкенилен" означает двухвалентную алкенильную группу.

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

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

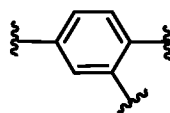
20 Термин "арил" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно содержащееся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

означает многовалентную фенильную группу, содержащую количество свободных валентных связей, соответствующее количеству присоединенных к ней групп. Так, например, "фенилен" означает двухвалентную фенильную группу, если она содержит две присоединенные к ней группы (например,



); "фенилен" означает трехвалентную фенильную группу, если она

содержит три присоединенные к ней группы (например,



). Термин

"арилен" означает двухвалентную арильную группу.

Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, например, "гетероарилалкила" или

10 "гетероарилалкоксигруппы", означают группы, содержащие от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащие 6, 10 или 14 π -электронов, обобщенных в циклической группировке; и в дополнение к атомам углерода содержащие от 1 до 5 гетероатомов. Термин

15 "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму атома азота или серы и любую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил,

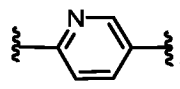
20 нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании в настоящем изобретении также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, где, если не указано иное, радикал или положение присоединения находится в

25 гетероароматическом кольце или в одном из колец, с которым сконденсировано гетероароматическое кольцо. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил,

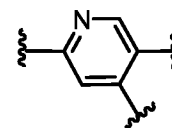
30 феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил и тетрагидроизохинолинил. Гетероарильная группа может являться моно- или

бициклической. Термин "гетероарил" и термины "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический" можно использовать взаимозаменяемым образом, любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

Термин "гетероарилен" означает многовалентную гетероарильную группу, содержащую количество свободных валентных связей, соответствующее количеству присоединенных к ней групп. Так, например, "гетероарилен" означает двухвалентную гетероарильную группу, если она содержит две присоединенные к ней группы; "гетероарилен" означает гетероарильную группу, если она содержит три присоединенные к ней группы. Термин "пиридинилен" означает многовалентный пиридиновый радикал, содержащий количество свободных валентных связей, соответствующее количеству присоединенных к ней групп. Так, например, "пиридинилен" означает двухвалентный пиридиновый радикал, если он содержит две присоединенные к нему группы (например,



); "пиридинилен" означает трехвалентный пиридиновый радикал,



если он содержит три присоединенные к нему группы (например,).

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

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepinil, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом и они также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может являться моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильный и гетероциклический фрагменты независимо являются необязательно замещенными. Термин "оксогетероциклил" означает гетероциклил, замещенный оксогруппой. Термин "гетероциклилен" означает многовалентную гетероциклическую группу, содержащую количество свободных валентных связей, соответствующее количеству присоединенных к ней групп. Так, например, "гетероциклилен" означает двухвалентную гетероциклическую группу, если она содержит две присоединенные к ней группы; "гетероциклилен" означает трехвалентную гетероциклическую группу, если она содержит три присоединенные к ней группы.

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

Как описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Термин "замещенный", независимо от того, приведен или не приведен перед ним термин "необязательно", в общем означает, что один или большее количество атомов водорода, содержащиеся в указанном фрагменте, заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и если в любой указанной структуре более, чем один заместитель, выбранный из конкретной группы заместителей, может находиться в более, чем одном положении, то во всех положениях заместители могут являться одинаковыми или разными. Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин "стабильные" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые в основном не изменяются при условиях, предназначенных для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или большего количества целей, раскрытых в настоящем изобретении.

Каждый необязательный заместитель способного к замещению атома углерода, является одновалентным заместителем, независимо выбранным из числа следующих: галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен с помощью R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен с помощью R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}$

$4S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-S(O)(NR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2N=C(NR^\circ_2)_2$;
 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$;
 $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{линейный или}$
 $\text{разветвленный } C_1-C_4\text{-алкилен})O-N(R^\circ)_2$; или $-(\text{линейный или разветвленный } C_1-$
5 $C_4\text{-алкилен})C(O)O-N(R^\circ)_2$.

Каждый R° независимо обозначает водород, алифатическую C_1-C_6 -
углеводородную группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - $(5-6\text{-членное}$
 $\text{гетероарильное кольцо})$ или $5-6\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное}$
 $\text{или арильное кольцо, содержащее } 0-4 \text{ гетероатома, независимо выбранных из}$
10 $\text{числа следующих: азот, кислород или сера, или, независимо от приведенного}$
 $\text{выше определения, два независимых } R^\circ, \text{ взятые вместе с промежуточным}$
 $\text{атомом (атомами), образуют } 3-12\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное}$
 $\text{или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее } 0-4 \text{ гетероатома,}$
 $\text{независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, которое}$
15 $\text{может быть замещено по содержащемуся в } R^\circ \text{ насыщенному атому углерода}$
 $\text{двухвалентным заместителем, выбранным из числа следующих: } =O \text{ и } =S$; или
каждый R° необязательно замещен одновалентным заместителем, независимо
выбранным из числа следующих: галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген-}R^\bullet)$,
 $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген-}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-}$
20 $2C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-}$
 $2NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(\text{линейный}$
или $\text{разветвленный } C_1-C_4\text{-алкилен})C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$.

Каждый R^\bullet независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1-C_4 -
углеводородная группа, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или $5-6\text{-членное насыщенное,}$
25 $\text{частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее } 0-4 \text{ гетероатома,}$
 $\text{независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и где}$
 $\text{каждый } R^\bullet \text{ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген",}$
 $\text{то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов; или}$
 $\text{где необязательным заместителем насыщенного атома углерода является}$
30 $\text{двухвалентный заместитель, независимо выбранный из числа следующих: } =O,$
 $=S, =NNR^*_2, =NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, =NNHS(O)_2R^*, =NR^*, =NOR^*,$
 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, или двухвалентным заместителем, связанным
с соседними способными к замещению атомами углерода, содержащимися в

"необязательно замещенной" группе, является $-(CR^*)_{2-3}O-$, где в каждом случае R^* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо
5 выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

Если R^* обозначает алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, то R^* обязательно с помощью следующих: галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где
10 каждый R^\bullet независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -углеводородная группа, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и где
каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов.

Необязательным заместителем способного к замещению атома азота независимо является $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$,
15 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо обозначает водород, алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, незамещенный $-OPh$ или незамещенное 5-6-
20 членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, или два независимых R^\dagger , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично
ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4
25 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; где, если R^\dagger обозначает алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, то R^\dagger обязательно с помощью следующих: галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$,
 $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$,
где каждый R^\bullet независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -
30 углеводородная группа, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и где
каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов.

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

5 Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная

15 кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие

20 фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, fumarаты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты,

25 гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-

30 толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т. п.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для получения фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений, описаны, например, в публикациях P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich:

Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в публикации *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., на сайте в интернете). Эти публикации включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1-C_4\text{-алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и E-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Смеси диастереоизомеров можно разделить на отдельные диастереоизомеры на основании различий из физико-химических характеристик по методикам, известным специалистам в данной области техники, таким как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения смеси энантиомеров в смесь диастереоизомеров по реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным соединением, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереоизомеров и превращения отдельных диастереоизомеров в соответствующие энантиомеры (например, путем гидролиза). Альтернативно,

конкретный энантиомер соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить путем асимметрического синтеза. Кроме того, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксигруппа), то получают
5 диастереоизомерные соли с использованием соответствующей оптически активных или основания, затем полученные таким образом диастереоизомеры разделяют по методикам фракционной кристаллизации или хроматографии, известным в данной области техники, и затем извлекают чистые энантиомеры.

Отдельные стереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут, например, в основном не содержать другие изомеры или
10 они могут представлять собой смесь, например, рацематы, или могут содержать все другие или выбранные другие стереоизомеры. Хиральный центр (центры), содержащийся в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, может обладать S- или R-конфигурацией, как это определено в публикации IUPAC 1974
15 Recommendations. Кроме того, в пределах того, что соединение, описанное в настоящем изобретении (например, замещенные биарилы), может находиться в виде атропоизомера, все формы такого атропоизомера считаются частью настоящего изобретения.

При описании одной и той же структуры химические названия, общепринятые названия и химические структуры можно использовать
20 взаимозаменяемым образом. Если соединение обозначено с использованием и химической структуры и химического названия, и существует различие между структурой и названием, то определяющей является структура. Также следует отметить, что подразумевается, что любой атом углерода, а также гетероатом,
25 содержащий свободные валентности, указанный в тексте, на схемах, в примерах и таблицах, приведенных в настоящем изобретении, содержит количество атомов водорода, достаточное для насыщения этих валентностей.

Если не указано иное, термин "примерно" означает указанное значение с отклонением на $\pm 10\%$. В объем настоящего изобретения входят варианты
30 осуществления, где значением является указанное значение с отклонением на $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$.

Термины в единственном числе при использовании в настоящем изобретении означают "один или большее количество" и включают термины во

множественном числе, за исключением случая, когда это не соответствует контексту.

5 Термин "алкил" означает насыщенный линейный или разветвленный углеводород, такой как линейная или разветвленная группа, содержащая 1-12, 1-10 или 1-6 атомов углерода, в настоящем изобретении называемая C₁-C₁₂-алкилом, C₁-C₁₀-алкилом и C₁-C₆-алкилос соответственно. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-10 пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил и т.п.

15 Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную, циклическую, бициклическую или мостиковую циклическую (например, адамантил) углеводородную группу, содержащую 3-12, 3-8, 4-8 или 4-6 атомов углерода, в настоящем изобретении называемую, например, "C₃-C₆-циклоалкил", образованную из циклоалкана. Типичные циклоалкильные группы включают циклогексил, циклопентил, циклобутил и циклопропил. Термин "циклоалкилен" означает двухвалентную циклоалкильную группу.

20 Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, которая замещена по меньшей мере одним атомом галогена. Типичные галогеналкильные группы включают -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ и т. п. Термин "галогеналкилен" означает двухвалентную галогеналкильную группу.

25 Термины "алкенил" и "алкинил" являются известными в данной области техники и они означают ненасыщенные алифатические группы, по длине и возможным схемам замещения аналогичные алкилам, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

30 Термины "алкоксильная группа" или "алкоксигруппа" являются известными в данной области техники и они означают алкильную группу, определенную выше, содержащую присоединенный к ней кислородный радикал. Типичные алкоксильные группы включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропиллоксигруппу, трет-бутоксигруппу и т. п. Термин "галогеналкоксильная группа" означает алкоксильную группу, которая замещена по меньшей мере

одним атомом галогена. Типичные галогеналкоксильные группы включают $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ и т. п. Термин

"гидроксиалкоксильная группа" означает алкоксильную группу, которая замещена по меньшей мере одной гидроксигруппой. Типичные

5 гидроксиалкоксильные группы включают $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и т. п. Термин "алкоксилен" означает двухвалентную алкоксильную группу.

10 Термин "оксогруппа" является известным в данной области техники и он означает заместитель " $=\text{O}$ ". Так, например, циклопентан, замещенный оксогруппой, представляет собой циклопентанон.

Знак " \sim " указывает положение присоединения.

15 Если любой заместитель или переменная содержатся более одного раза в любом компоненте или соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, то его значение в каждом случае не зависит от его значения в любом другом случае, если не указано иное.

20 Одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут находиться в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, образованных с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят и сольватированные, и несольватированные формы. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию молекулы соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с одним или большим количеством молекул растворителя. Эта физическая ассоциация включает наличие различных ионных и ковалентных связей, включая водородную связь. В 25 некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или большее количество молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" включает сольваты в растворенной фазе и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т. п. Термин "гидрат" 30 означает сольват, в котором молекулой растворителя является молекула H_2O .

При использовании в настоящем изобретении термины "субъект" и "пациент" используют взаимозаменяемым образом и они означают организмы, подвергающиеся лечению с помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении. Такие организмы предпочтительно включают, но не

ограничиваются только ими, млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, коров, свиней, собак, кошек и т. п.) и, наиболее предпочтительно, если они включают людей.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение" означает некоторое количество молекул, которое является достаточным для взвешивания, исследования идентичности структуры, и с помощью которого можно продемонстрировать применение (например, количество, с помощью которого может быть продемонстрирована активность в исследовании, в исследовании *in vitro* или в исследовании *in vivo*, или количество, которое можно ввести пациенту и обеспечить терапевтическое преимущество).

Если не указано иное, если D указан конкретно в некотором положении или указан в формуле, то этот D обозначает смесь водорода и дейтерия, где количество дейтерия равно примерно 100% (т. е. содержание дейтерия находится в диапазоне от не менее 90% и вплоть до 100%). В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в D составляет от 95 до 100% или 97 до 100%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в D составляет не менее 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Термин "IC₅₀" является известным в данной области техники и он означает концентрацию соединения, которая необходима для обеспечения степени ингибирования мишени, составляющей 50%.

При использовании в настоящем изобретении термин "эффективное количество" означает количество соединения, достаточное для обеспечения благоприятных или желательных результатов (например, оказывает терапевтическое, улучшающее, ингибирующее или предупредительное воздействие). Эффективное количество можно вводить с помощью одного или большего количества введений, нанесений или доз и оно не ограничено конкретным препаратом или путем введения.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" включает любое воздействие, например, облегчение, уменьшение, модулирование, ослабление или устранение, которое приводит к улучшению патологического состояния, заболевания, нарушения и т. п., или ослаблению его симптома.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтическая композиция" означает комбинацию активного средства с носителем, инертным

или активным, который делает композицию особенно подходящей для применения для диагностики и лечения *in vivo* или *ex vivo*.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает любые стандартные фармацевтические носители, такие как забуференный фосфатом физиологический раствор, вода, 5 эмульсии (такие как, например, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле) и смачивающие агенты различных типов. Композиции также могут содержать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ описаны, например, в публикации Martin, Remington's 10 Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

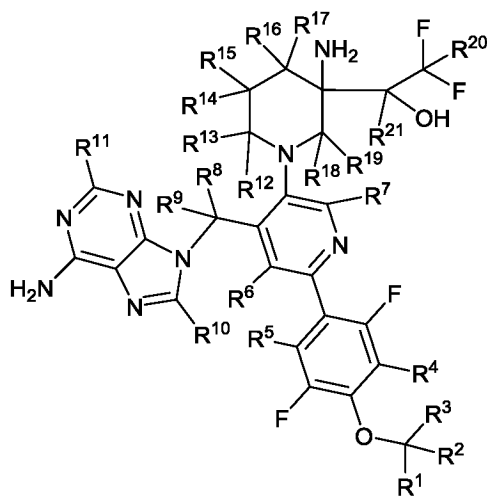
В настоящем описании, если композиции описаны, как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или, если способы и методики описаны, как имеющие, включающие или содержащие конкретные 15 стадии, то подразумевается, что дополнительно существуют композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, которые в основном состоят или состоят из указанных компонентов, и что существуют способы и методики, предлагаемые в настоящем изобретении, которые в основном состоят или состоят из указанных проводимых стадий.

В целом, если не указано иное, выраженные в процентах содержания являются массовыми. 20

I. Обогащенные дейтерием пиперидинилметилпуринамины и родственные соединения

Настоящее изобретение относится к обогащенные дейтерием пиперидинилметилпуринаминам и родственным соединениям. Соединения 25 можно применять в фармацевтических композициях и способах лечения, описанных в настоящем изобретении. Типичные соединения, а также типичные методики получения соединений описаны в приведенных ниже разделах.

Одним объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой I:



(I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль; где:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} независимо обозначают H или Z; и

Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%;

10 при условии, что по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z.

Определения переменных, содержащихся в формуле I, приведенной выше, включают многочисленные химические группы. В объем настоящей заявки входят варианты осуществления, в которых, например, i) определением
15 переменной является одна химическая группа, выбранная из числа химических групп, указанных выше, ii) определением переменной является набор двух или большего количества химических групп, выбранных из числа указанных выше, и iii) соединение определено с помощью комбинации переменных, где переменные являются такими, как это определено в (i) или (ii).

20 В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы I.

Как это в общем определено выше, R^1 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^1

выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^2 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^3 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Z .

Как это в общем определено выше, R^4 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^5 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^6 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^7 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают Н.

Как это в общем определено выше, R^8 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^9 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и R^9 обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^{10} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{11} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} обозначают Н.

Как это в общем определено выше, R^{12} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12}

выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{13} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{13} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ и R^{13} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}$ и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^3, R^{12} и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8, R^9, R^{12} и R^{13} обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^{14} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{15} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{15} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{16} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{16} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{17} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{17} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают Н.

5 Как это в общем определено выше, R^{18} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{18} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

10 Как это в общем определено выше, R^{19} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{19} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

15 В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают Н.

20 В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z.

25 Как это в общем определено выше, R^{20} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{20} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

30 В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{20} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Н.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^{21} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{21} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} и R^{21} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{21} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} и R^{21} обозначают H.

В некоторых вариантах осуществления R^{20} и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{21} обозначают Z.

Как это в общем определено выше, Z обозначает водород или дейтерий, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 80%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 97%. В некоторых вариантах

осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет примерно 100%.

Как это в общем определено выше, по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21}

5 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления четыре или пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления более, чем пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z.

20 В некоторых вариантах осуществления один или большее количество $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z в положении, в котором в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1, указан D.

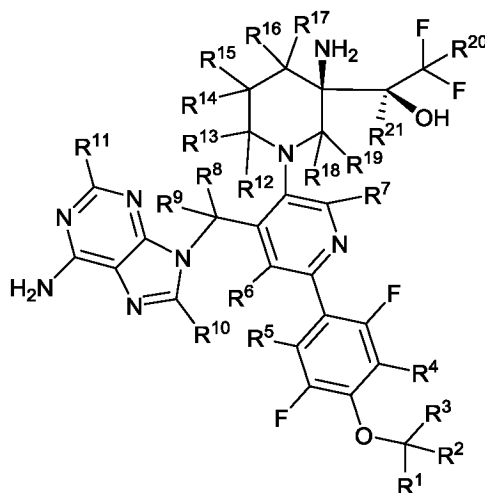
В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 98%.

30 В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 10:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 15:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 20:1. В

некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 50:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 100:1.

5 В приведенном выше описании описаны многочисленные варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы I. В объем настоящей заявки явно входят все комбинации вариантов осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой I-A:



(I-A)

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} независимо обозначают H или Z; и

15 Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%;

при условии, что по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z.

20 Определения переменных, содержащихся в формуле I-A, приведенной выше, включают многочисленные химические группы. В объем настоящей заявки входят варианты осуществления, в которых, например, i) определением переменной является одна химическая группа, выбранная из числа химических групп, указанных выше, ii) определением переменной является набор двух или большего количества химических групп, выбранных из числа указанных выше, и

iii) соединение определено с помощью комбинации переменных, где переменные являются такими, как это определено в (i) или (ii).

В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы I-A.

5 Как это в общем определено выше, R^1 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает Z.

10 Как это в общем определено выше, R^2 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^3 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает Z.

15 В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^4 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает Z.

20 Как это в общем определено выше, R^5 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^6 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает Z.

25 Как это в общем определено выше, R^7 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает Z.

В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают H.

30 Как это в общем определено выше, R^8 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^9 обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Z .

5 В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и R^9 обозначают Z .

10 Как это в общем определено выше, R^{10} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Z .

Как это в общем определено выше, R^{11} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Z .

15 В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} обозначают H .

20 Как это в общем определено выше, R^{12} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Z .

Как это в общем определено выше, R^{13} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает Z .

25 В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} и R^{13} обозначают Z .

30 Как это в общем определено выше, R^{14} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает Z .

Как это в общем определено выше, R^{15} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает Z .

5 Как это в общем определено выше, R^{16} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает Z .

Как это в общем определено выше, R^{17} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает Z .

10 В некоторых вариантах осуществления R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают H .

15 Как это в общем определено выше, R^{18} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{18} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

20 Как это в общем определено выше, R^{19} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает Z .

25 В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H .

30 В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z .

Как это в общем определено выше, R^{20} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает Z .

В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ и R^{20} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают H.

5 В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^3 и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8, R^9 и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z.
10 В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^{21} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает Z.

15 В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ и R^{21} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают H.

20 В некоторых вариантах осуществления R^{20} и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^3 и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8, R^9 и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{21} обозначают Z.
25

Как это в общем определено выше, Z обозначает водород или дейтерий, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 80%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления
30

содержание дейтерия в Z составляет не менее 97%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет примерно 100%.

5 Как это в общем определено выше, по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления четыре или пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления более, чем пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначают Z.

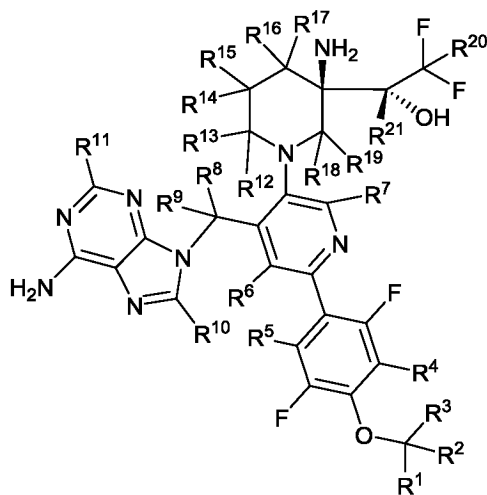
20 В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 98%.

В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 10:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 15:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 20:1. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 50:1. В некоторых вариантах

осуществления соединения обладает соотношением диастереоизомеров, составляющим не менее 100:1.

В приведенном выше описании описаны многочисленные варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы I-A. В объем настоящей заявки явно входят все комбинации вариантов осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой I-B:



(I-B)

- 10 или его фармацевтически приемлемая соль; где:
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ независимо обозначают H или Z; и
Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%;
- 15 при условии, что по меньшей мере один из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ обозначает Z.

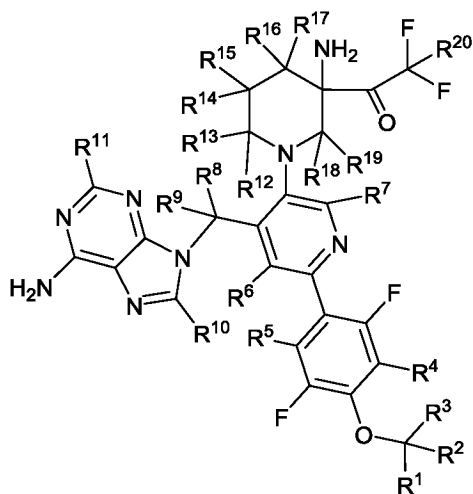
20 Определения переменных, содержащихся в формуле I-B, приведенной выше, включают многочисленные химические группы. В объем настоящей заявки входят варианты осуществления, в которых, например, i) определением переменной является одна химическая группа, выбранная из числа химических групп, указанных выше, ii) определением переменной является набор двух или большего количества химических групп, выбранных из числа указанных выше, и iii) соединение определено с помощью комбинации переменных, где переменные являются такими, как это определено в (i) или (ii).

В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы I-B.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-B, в которой все переменные, по отдельности и в комбинации, являются такими, как это определено в описании формулы I-A, 5 приведенной выше, и описано в представленных вариантах осуществления. Так, например, в некоторых вариантах осуществления R^{21} обозначает Z. В качестве другого примера, в некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Z. В качестве еще одного примера, в некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 10 и R^3 обозначают Z; и R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} и R^{21} обозначают H.

В приведенном выше описании описаны многочисленные варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы I-B. В объем настоящей заявки явно входят все комбинации вариантов осуществления.

15 Другим объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо обозначают H или Z; и

Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%.

25 Определения переменных, содержащихся в формуле II, приведенной выше, включают многочисленные химические группы. В объем настоящей заявки

входят варианты осуществления, в которых, например, i) определением переменной является одна химическая группа, выбранная из числа химических групп, указанных выше, ii) определением переменной является набор двух или большего количества химических групп, выбранных из числа указанных выше, и
5 iii) соединение определено с помощью комбинации переменных, где переменные являются такими, как это определено в (i) или (ii).

В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы II.

10 Как это в общем определено выше, R^1 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

15 Как это в общем определено выше, R^2 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

20 Как это в общем определено выше, R^3 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

25 В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Z.

30 Как это в общем определено выше, R^4 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

Как это в общем определено выше, R^5 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^5

выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

5 Как это в общем определено выше, R^6 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

10 Как это в общем определено выше, R^7 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают H.

15 Как это в общем определено выше, R^8 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

20 Как это в общем определено выше, R^9 обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

25 В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и R^9 обозначают Z.

30 Как это в общем определено выше, R^{10} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

5 Как это в общем определено выше, R^{11} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}$ и R^{11} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ и R^{11} обозначают H .

10 Как это в общем определено выше, R^{12} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{12} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

15 Как это в общем определено выше, R^{13} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{13} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

20 В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ и R^{13} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}$ и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^3, R^{12} и R^{13} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8, R^9, R^{12} и R^{13} обозначают Z .

25 Как это в общем определено выше, R^{14} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

30 Как это в общем определено выше, R^{15} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{15}

выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

Как это в общем определено выше, R^{16} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{16} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

Как это в общем определено выше, R^{17} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{17} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают H.

Как это в общем определено выше, R^{18} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{18} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

Как это в общем определено выше, R^{19} обозначает H или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает H. В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает Z. В некоторых вариантах осуществления R^{19} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H.

В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z. В

некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}$ и R^{19} обозначают Z .

Как это в общем определено выше, R^{20} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{20} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ и R^{20} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления $R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают H .

В некоторых вариантах осуществления $R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1, R^2, R^3 и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8, R^9 и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления $R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z .

Как это в общем определено выше, Z обозначает водород или дейтерий, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 80%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 97%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет примерно 100%.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z .

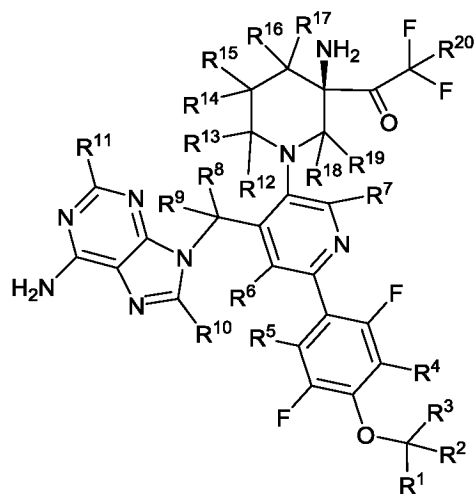
вариантах осуществления два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления четыре или пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления более, чем пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z.

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z в положении, в котором в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 2, указан D.

В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 98%.

В приведенном выше описании описаны многочисленные варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы II. В объем настоящей заявки явно входят все комбинации вариантов осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой II-A:



(II-A)

5 или его фармацевтически приемлемая соль; где:
 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20}
независимо обозначают H или Z; и
Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не
менее 75%.

10 Определения переменных, содержащихся в формуле II-A, приведенной
выше, включают многочисленные химические группы. В объем настоящей
заявки входят варианты осуществления, в которых, например, i) определением
переменной является одна химическая группа, выбранная из числа химических
15 групп, указанных выше, ii) определением переменной является набор двух или
большого количества химических групп, выбранных из числа указанных выше, и
iii) соединение определено с помощью комбинации переменных, где переменные
являются такими, как это определено в (i) или (ii).

В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение
формулы II-A.

20 Как это в общем определено выше, R^1 обозначает H или Z. В некоторых
вариантах осуществления R^1 обозначает H. В некоторых вариантах
осуществления R^1 обозначает Z.

25 Как это в общем определено выше, R^2 обозначает H или Z. В некоторых
вариантах осуществления R^2 обозначает H. В некоторых вариантах
осуществления R^2 обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^3 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает Z.

5 В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 обозначают Z.

Как это в общем определено выше, R^4 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает Z.

10 Как это в общем определено выше, R^5 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^6 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает Z.

15 Как это в общем определено выше, R^7 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает Z.

В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 обозначают Н.

20 Как это в общем определено выше, R^8 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^8 обозначает Z.

25 Как это в общем определено выше, R^9 обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^9 обозначает Z.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и R^9 обозначают Z.

30 Как это в общем определено выше, R^{10} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{10} обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^{11} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{11} обозначает Z.

5 В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} обозначают Н.

10 Как это в общем определено выше, R^{12} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{12} обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^{13} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{13} обозначает Z.

15 В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{12} и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} и R^{13} обозначают Z. В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} и R^{13} обозначают Z.

20 Как это в общем определено выше, R^{14} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{14} обозначает Z.

25 Как это в общем определено выше, R^{15} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{15} обозначает Z.

Как это в общем определено выше, R^{16} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{16} обозначает Z.

30 Как это в общем определено выше, R^{17} обозначает Н или Z. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает Н. В некоторых вариантах осуществления R^{17} обозначает Z.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают Н.

Как это в общем определено выше, R^{18} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{18} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления R^{18} выбран из числа групп, указанных в соединениях, представленных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, R^{19} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{19} обозначает Z .

В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} обозначают H .

В некоторых вариантах осуществления R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} и R^{19} обозначают Z .

Как это в общем определено выше, R^{20} обозначает H или Z . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает H . В некоторых вариантах осуществления R^{20} обозначает Z .

В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{20} обозначают H . В некоторых вариантах осуществления R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают H .

В некоторых вариантах осуществления R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} и R^{20} обозначают Z .

Как это в общем определено выше, Z обозначает водород или дейтерий, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 80%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 97%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления содержание дейтерия в Z составляет примерно 100%.

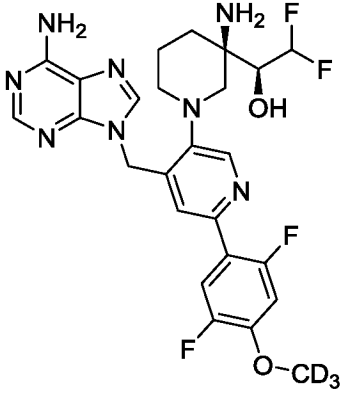
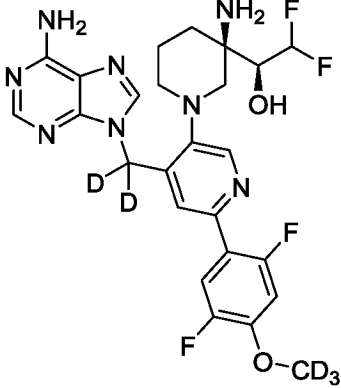
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначает Z . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления два из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления три из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления четыре или пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z . В некоторых вариантах осуществления более, чем пять из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} обозначают Z .

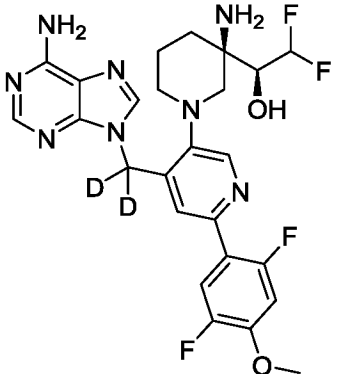
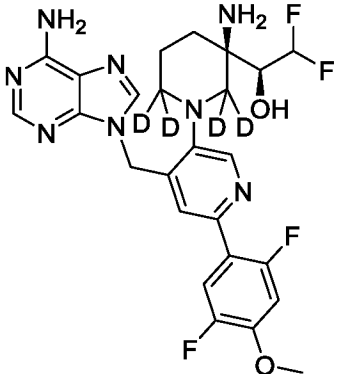
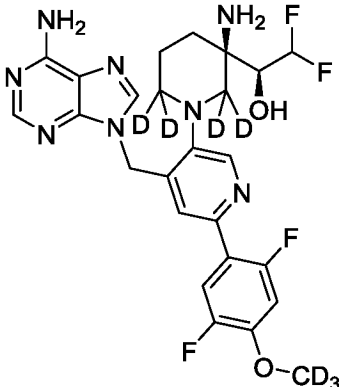
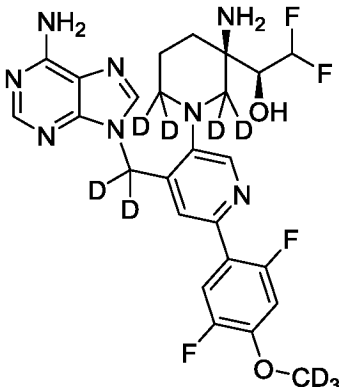
В некоторых вариантах осуществления соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 85%. В некоторых вариантах осуществления соединения обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 90%. В некоторых вариантах осуществления соединения обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 95%. В некоторых вариантах осуществления соединения обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 98%.

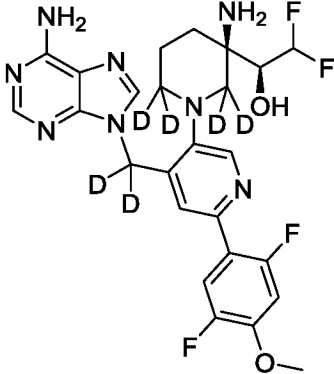
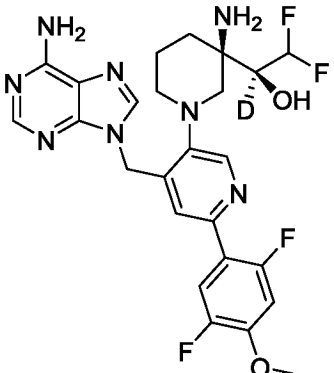
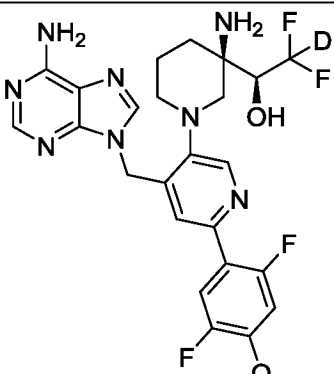
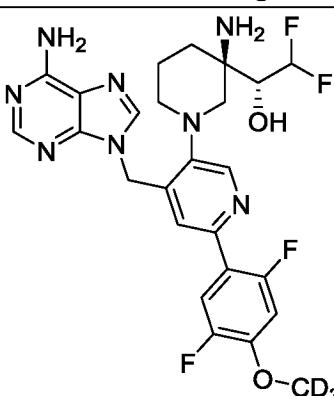
В приведенном выше описании описаны многочисленные варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы II-A. В объем настоящей заявки явно входят все комбинации вариантов осуществления.

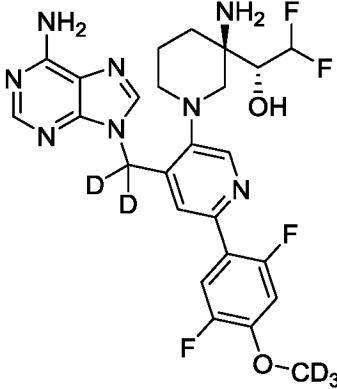
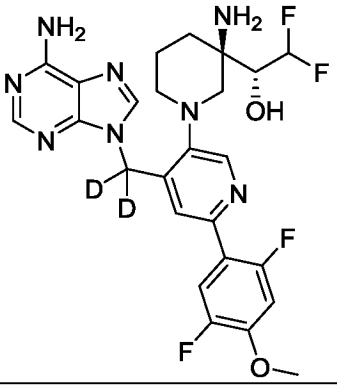
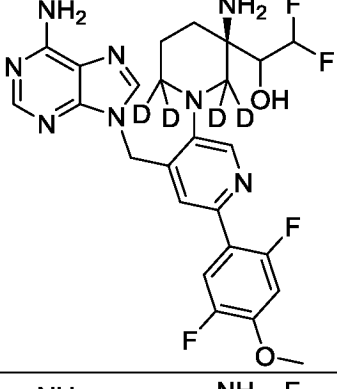
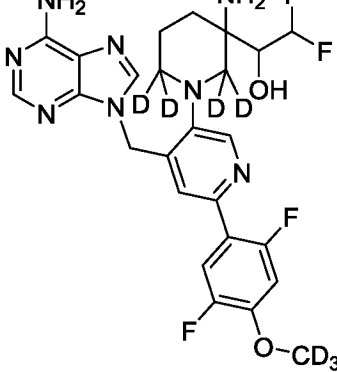
Другим объектом настоящего изобретения является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 1. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение, представленное в приведенной ниже таблице 2.

ТАБЛИЦА 1.

Соединение №	Химическая структура
I-1	
I-2	

Соединение №	Химическая структура
I-3	 <p>Chemical structure of compound I-3. It features a piperidine ring substituted with an amino group (NH₂) and a 1-(2,4-difluoro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-(2-amino-5H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)ethyl group and a 1,1-dideuterioethyl group. The ethyl group is further substituted with a hydroxyl group (OH) and a difluoroethyl group (CH₂CF₂CH₃).</p>
I-4	 <p>Chemical structure of compound I-4. It is similar to I-3, but the piperidine ring is fully deuterated (all four nitrogen and carbon atoms are labeled with D).</p>
I-5	 <p>Chemical structure of compound I-5. It is similar to I-4, but the methoxy group on the phenyl ring is replaced by a deuterated methoxy group (O-CD₃).</p>
I-6	 <p>Chemical structure of compound I-6. It is similar to I-5, but the ethyl group is 1,1-dideuterated (the two carbon atoms are labeled with D).</p>

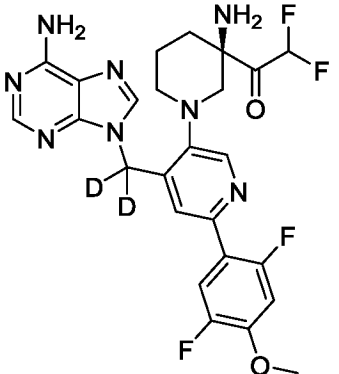
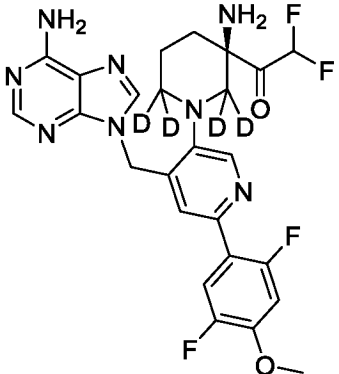
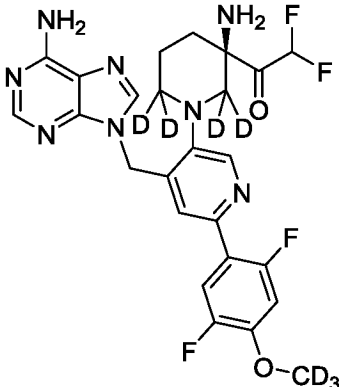
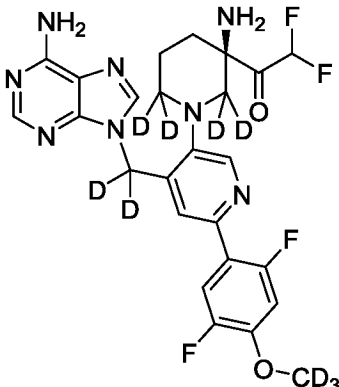
Соединение №	Химическая структура
I-7	 <p>Chemical structure of compound I-7: A piperidine ring substituted with an amino group (NH₂) and a 2-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-5-yl group. The piperidine ring is also substituted with a 1-(2-amino-4-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl group. The ethyl group is deuterated (D) at the alpha position and has a hydroxyl group (OH) and a difluoromethyl group (CF₂H) at the beta position.</p>
I-8	 <p>Chemical structure of compound I-8: A piperidine ring substituted with an amino group (NH₂) and a 2-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-5-yl group. The piperidine ring is also substituted with a 1-(2-amino-4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl group. The methyl group is deuterated (D) and has a hydroxyl group (OH) and a difluoromethyl group (CF₂H) at the adjacent position.</p>
I-9	 <p>Chemical structure of compound I-9: A piperidine ring substituted with an amino group (NH₂) and a 2-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-5-yl group. The piperidine ring is also substituted with a 1-(2-amino-4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl group. The methyl group is deuterated (D) and has a hydroxyl group (OH) and a difluoromethyl group (CF₂D) at the adjacent position.</p>
I-10	 <p>Chemical structure of compound I-10: A piperidine ring substituted with an amino group (NH₂) and a 2-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)pyridin-5-yl group. The piperidine ring is also substituted with a 1-(2-amino-4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl group. The methyl group is deuterated (D) and has a hydroxyl group (OH) and a difluoromethyl group (CF₂H) at the adjacent position. The methoxy group is deuterated (O-CD₃).</p>

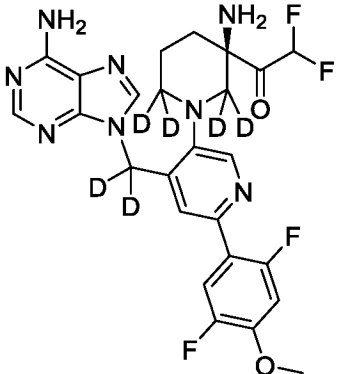
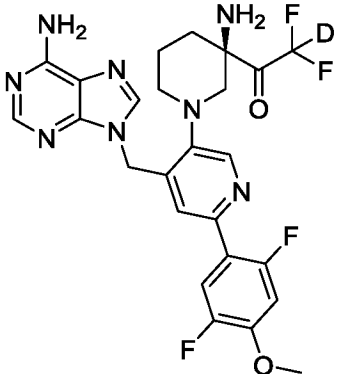
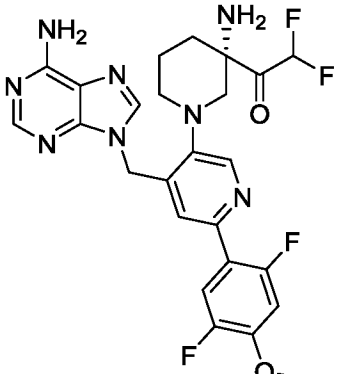
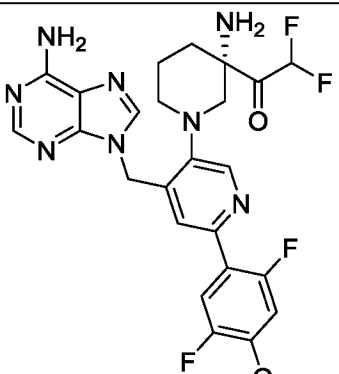
Соединение №	Химическая структура
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

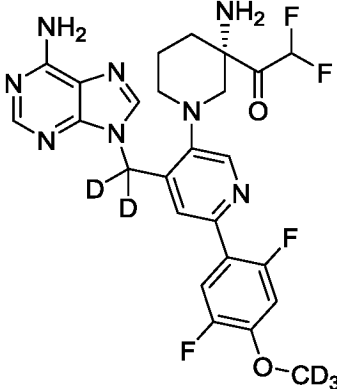
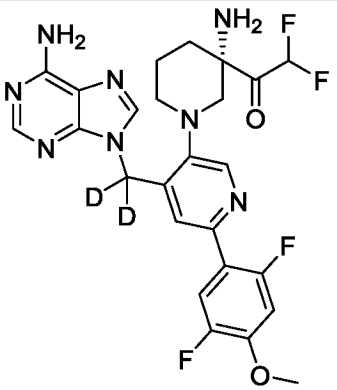
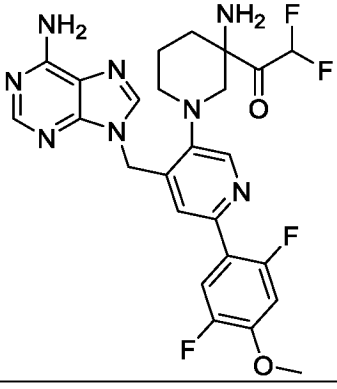
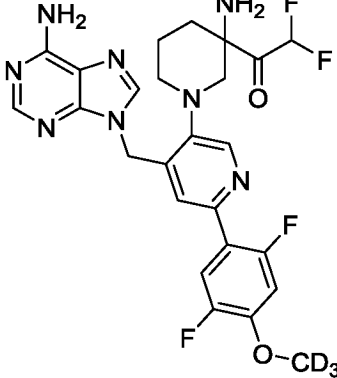
Соединение №	Химическая структура
I-15	

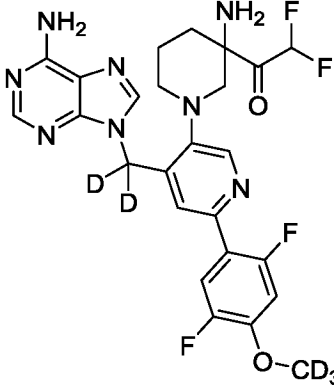
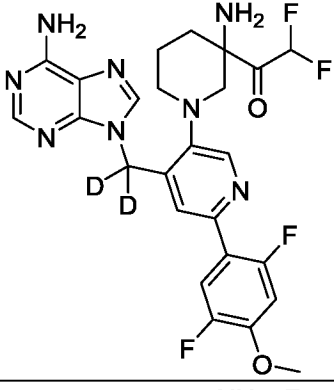
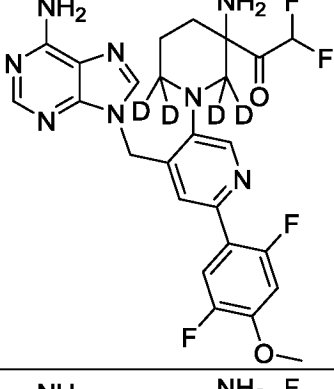
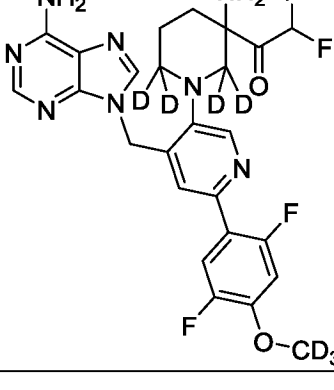
ТАБЛИЦА 2.

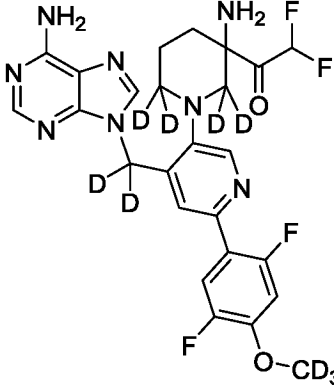
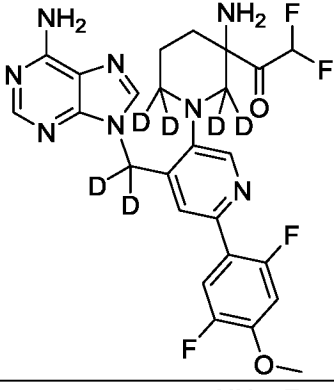
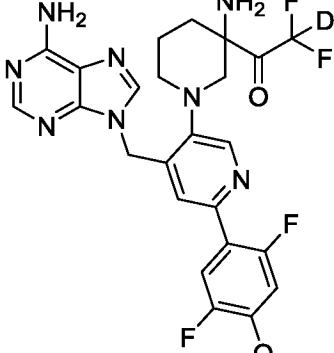
Соединение №	Химическая структура
II-1	
II-2	
II-3	

Соединение №	Химическая структура
II-4	 <p>Chemical structure of compound II-4. It features a piperidine ring with an amino group (NH₂) and a (2,2,2-trifluoroethyl)carbamoyl group. The piperidine nitrogen is connected to a pyridine ring, which is substituted with a 2-amino-1H-imidazole-4-yl group and a dimethyl-d₂-methyl group. The pyridine ring is further substituted with a 2,4-difluoro-3-methoxyphenyl group.</p>
II-5	 <p>Chemical structure of compound II-5. It is similar to II-4 but includes deuterium (D) labels on the nitrogen atoms of the imidazole ring and the methylene group connecting the imidazole to the pyridine ring.</p>
II-6	 <p>Chemical structure of compound II-6. It is similar to II-5 but includes a deuterated methyl group (O-CD₃) instead of a methoxy group on the phenyl ring.</p>
II-7	 <p>Chemical structure of compound II-7. It is similar to II-6 but includes deuterium (D) labels on the methyl group of the dimethyl-d₂-methyl substituent.</p>

Соединение №	Химическая структура
II-8	 <p>Chemical structure of compound II-8. It features a piperidine ring with an amino group (NH₂) at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl carbon is bonded to a 1,1-difluoroethyl group. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with an amino group (NH₂) at the 5-position and a 4,6-difluoro-3-methoxyphenyl group at the 3-position. The piperidine ring is labeled with several deuterium (D) atoms: one on the nitrogen, one on the carbon adjacent to the carbonyl, and two on the carbon adjacent to the triazole ring.</p>
II-9	 <p>Chemical structure of compound II-9. It features a piperidine ring with an amino group (NH₂) at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl carbon is bonded to a 1,1-difluoroethyl group. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with an amino group (NH₂) at the 5-position and a 4,6-difluoro-3-methoxyphenyl group at the 3-position. The piperidine ring is labeled with one deuterium (D) atom on the carbon adjacent to the carbonyl group.</p>
II-10	 <p>Chemical structure of compound II-10. It features a piperidine ring with an amino group (NH₂) at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl carbon is bonded to a 1,1-difluoroethyl group. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with an amino group (NH₂) at the 5-position and a 4,6-difluoro-3-methoxyphenyl group at the 3-position. The piperidine ring is labeled with one deuterium (D) atom on the carbon adjacent to the carbonyl group, shown with a dashed bond.</p>
II-11	 <p>Chemical structure of compound II-11. It features a piperidine ring with an amino group (NH₂) at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl carbon is bonded to a 1,1-difluoroethyl group. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with an amino group (NH₂) at the 5-position and a 4,6-difluoro-3-(methyl-d3)oxyphenyl group at the 3-position. The piperidine ring is labeled with one deuterium (D) atom on the carbon adjacent to the carbonyl group, shown with a dashed bond.</p>

Соединение №	Химическая структура
II-12	 <p>Chemical structure of compound II-12: A piperidine ring with an amino group (NH₂) and a (1,1-difluoroethyl)carbamoyl group (-C(=O)CH(F)F) is attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a 2,4-difluoro-3-methoxyphenyl group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group. The triazole ring has an amino group (NH₂) at the 4-position. The pyridine ring also has two deuterium atoms (D) at the 2 and 3 positions.</p>
II-13	 <p>Chemical structure of compound II-13: Similar to II-12, but the methoxy group (-O-CD₃) is replaced by a methoxy group (-O-CH₃).</p>
II-14	 <p>Chemical structure of compound II-14: Similar to II-12, but the triazole ring is connected to the pyridine ring via a methylene bridge (-CH₂-) instead of a direct N-attachment.</p>
II-15	 <p>Chemical structure of compound II-15: Similar to II-14, but the methoxy group (-O-CH₃) is replaced by a deuterated methoxy group (-O-CD₃).</p>

Соединение №	Химическая структура
II-16	 <p>Chemical structure of compound II-16. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-amino-1H-imidazole-5-yl group, at the 3-position with a dimethyl-d2-ethyl group, and at the 4-position with a 2,4-difluoro-5-methoxyphenyl group. The pyridine ring is also substituted at the 1-position with a piperidine ring, which is further substituted at the 2-position with a 2-amino-2-fluoroethyl group.</p>
II-17	 <p>Chemical structure of compound II-17. It is identical to II-16, but the methoxy group on the phenyl ring is a standard methoxy group (-OCH₃) instead of a deuterated one (-OCD₃).</p>
II-18	 <p>Chemical structure of compound II-18. It is identical to II-17, but the piperidine ring is fully deuterated, with all hydrogen atoms replaced by deuterium (D).</p>
II-19	 <p>Chemical structure of compound II-19. It is identical to II-18, but the methoxy group on the phenyl ring is a deuterated methoxy group (-OCD₃).</p>

Соединение №	Химическая структура
II-20	
II-21	
II-22	

Методики получения соединений, описанных в настоящем изобретении, проиллюстрированы на приведенных ниже схемах синтеза. Схемы приведены для иллюстрации настоящего изобретения и они не предназначены для

5 ограничения объема и сущности настоящего изобретения. Исходные вещества, указанные на схемах, можно приобрести у коммерческих поставщиков или их можно получить по методикам, описанным в литературе. Дополнительные

10 подходы для получения исходных веществ и необогащенных дейтерием пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений описаны, например, в WO 2021/028854, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Для специалиста в области органического синтеза должно быть очевидно, что указанные на схемах функциональные группы, содержащиеся в различных фрагментах молекулы, должны быть совместимыми с предложенными реагентами и условиям проведения реакций. Заместители, несовместимые с условиями проведения реакций, очевидны для специалиста в данной области техники, и поэтому указаны альтернативные методики (например, использование защитных групп или альтернативных реакций). Химическая структура и стратегия использования защитных групп хорошо известны в данной области техники, например, они подробно описаны в публикации "Protecting Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Путь синтеза, проиллюстрированный на схеме 1, представляет собой общую методику получения обогащенных дейтерием пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений H. Метилирование галогенфенола A (где X обозначает галоген, такой как Br или I) (с использованием, например, основания, такого как K₂CO₃ или ДИПЭА (диизопропилэтиламин), и метилирующего реагента B [такого как имеющийся в продаже йодметан или пердейтерированный йодметан, где LG¹ обозначает отщепляющуюся группу, такую как йодид]), последующее металлирование галогенида X (с использованием, например, реакции обмена литий/галоген, необязательно с последующим превращением, например, в цинкорганическое соединение, боронатный эфир или бороновую кислоту [с использованием, например, триалкилбороната и проведения гидролиза полученного боронатного эфира]), последующая катализируемая переходным металлом реакция сочетания с пиридином C (где LG² обозначает отщепляющуюся группу, такую как бромид, йодид или сульфат; LG³ обозначает отщепляющуюся группу, такую как фторид, хлорид или сульфат; и R обозначает подходящую группу, такую как метил, этил или бензил) обеспечивают получение арилированного сложного эфира пиридина D. Реакция конденсации пиперидина E (где R^A обозначает -C(OH)(R²¹)-C(R²⁰)F₂ или -C(O)-C(R²⁰)F₂ и PG¹ обозначает защитную группу, такую как бензил) с пиридином D (с использованием, например, условий проведения реакции нуклеофильного ароматического замещения, с использованием основания, такого как K₂CO₃ или ДИПЭА, и полярного

апротонного растворителя, такого как ДМСО (диметилсульфоксид)), последующее восстановление сложноэфирной группы (с использованием, например, гидроксида металла, такого как LiAlH_4 , дейтерида металла, такого как имеющийся в продаже LiAlD_4), обеспечивают получение

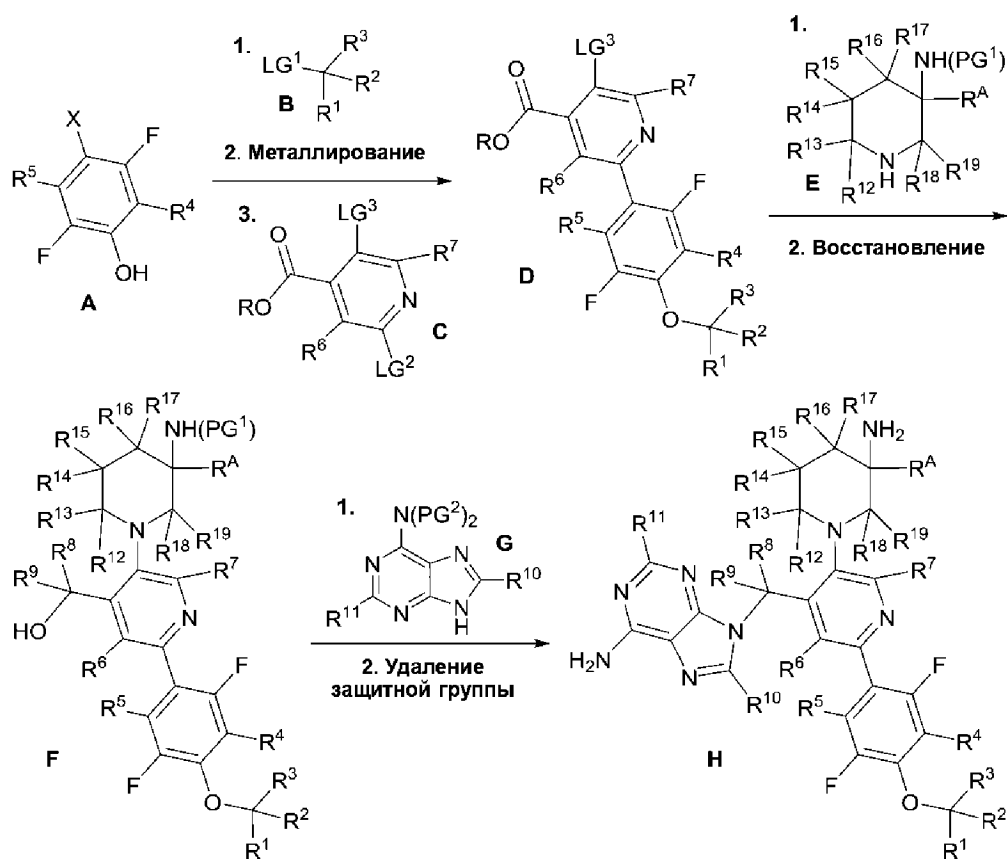
5 гидроксиметилпиридина F. Активация гидроксигруппы, содержащейся в пиридине F, проводимая в виде отдельной стадии (например, с получением сульфоната с использованием, например, тозилхлорида и основания, такого как ДИПЭА) или *in situ* (например, при условиях проведения реакции Мицунобу), и реакция замещения с использованием содержащего защитную группу аденина G

10 (где PG^2 обозначает защитную группу, такую как Boc), последующее удаление всех защитных групп (с использованием, например, реакции восстановления, такой как гидрогенолиз, если по меньшей мере одна из групп PG^1 и/или PG^2 обозначает бензил, и/или условий кислой среды, например ТФК

(трифторуксусная кислота) или HCl , если по меньшей мере одна из групп PG^1

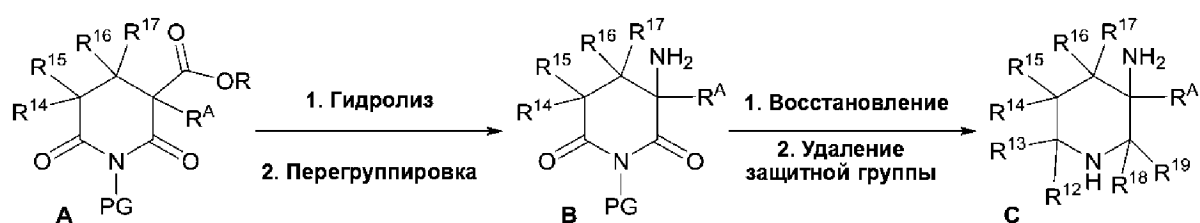
15 и/или PG^2 обозначает Boc) обеспечивают получение обогащенных дейтерием пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений H.

СХЕМА 1



Дополнительное количество дейтерия также можно включить в промежуточный пиперидин E, представленный на схеме 1, например, как это проиллюстрировано на схеме 2. Гидролиз пиперидин-2,6-диона A (где PG обозначает защитную группу, такую как бензил) (с использованием, например, LiOH и H₂O₂ в спиртовом растворителе, таком как EtOH), последующая перегруппировка Лоссена/Гофмана/Курциуса/Шмидта обеспечивают получение аминопиперидина B. Восстановление 2,6-диона (с использованием, например, гидрида металла, такого как LiAlH₄ или NaBH₄, дейтерида металла, такого как имеющийся в продаже LiAlD₄ или NaBD₄, борана, такого как BH₃ или BD₃, или их комбинаций), последующее удаление защитной группы (с использованием, например, реакции восстановления, такой как гидрогенолиз, если PG обозначает бензил) обеспечивают получение пиперидина C, который может являться обогащенным дейтерием. Некоторые примеры включения дейтерия в пиперидин-2,6-дионы приведены, например, в US 2007/0276001 и в публикации Perrin, C. L., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (2005) vol. 127, no. 26, pp. 9641-9647.

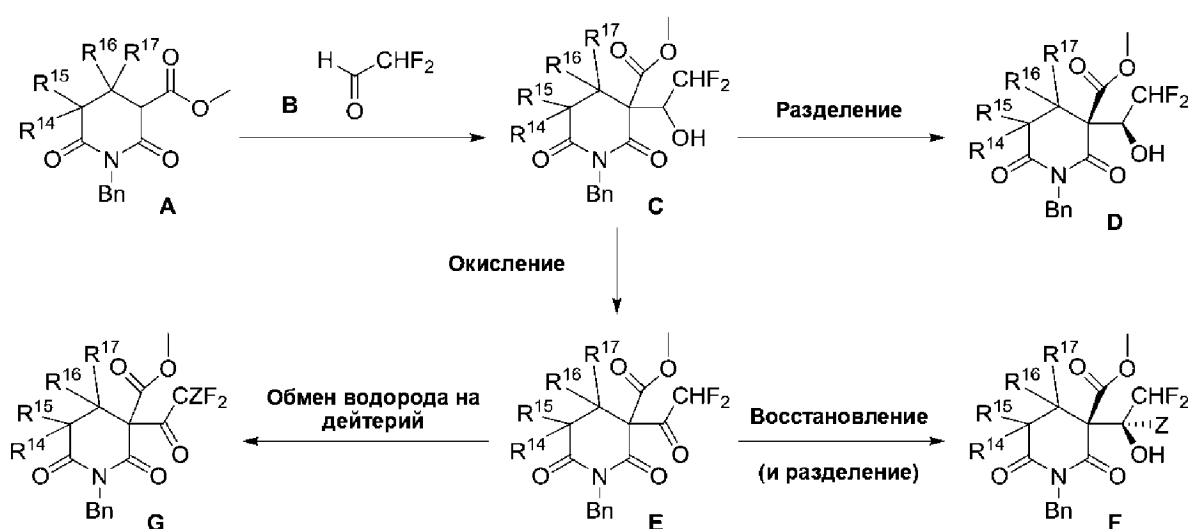
СХЕМА 2



Путь синтеза, проиллюстрированный на схеме 3, представляет собой методику получения конкретных пиперидин-2,6-дионов A, представленных на схеме 2, включая такие, в которых группа R^A может являться обогащенной дейтерием. Реакция альдольного присоединения пиперидин-2,6-диона A к альдегиду B (или его эквиваленту, такому как ацеталь или полуацеталь) обеспечивают получение спирта C. Разделение спирта C (с использованием, например, хиральной хроматографии) обеспечивают получение отдельного стереоизомера D. Альтернативно, окисление спирта C обеспечивает получение кетона E. Восстановление кетона E (с использованием, например, обогащенного дейтерием восстановительного реагента, такого как имеющийся в продаже LiAlD₄), последующее разделение (с использованием, например, хиральной хроматографии) обеспечивают получение отдельного стереоизомера F. Альтернативно, использование стехиометрического количества обогащенного

дейтерием восстановительного реагента (например, BD_3 или D_2) и хирального катализатора (например, оксазаборолидина или катализатора рутений/1,2-дифенилэтан-1,2-диамин) обеспечивают получение отдельного стереоизомера F без проведения хиральной хроматографии. Энантиомеры и диастереоизомеры спиртов D и F получают в виде отдельных стереоизомеров с использованием аналогичных методик. В заключение, альтернативно, кетон E можно дейтерировать посредством получения его промежуточного енола или енолята (с использованием, например, D_2O и кислотного или основного катализатора) и получить α -дейтерокетон G.

10 СХЕМА 3



Специалист в данной области техники также может легко модифицировать пути синтеза, представленные на схемах 1, 2 и 3, и получить дополнительные обогащенные дейтерием пиперидинилметилпуринамины и родственные соединения путем проведения превращений содержащихся в промежуточных продуктах и конечных соединениях функциональных групп, таких как реакции окисления и восстановления, проводимых с использованием обогащенных дейтерием реагентов. Такие превращения функциональных групп хорошо известны в данной области техники и они описаны, например, в публикации "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992).

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в выделенном или очищенном виде. Выделенные или очищенные соединения представляют собой группу соединений, которые выделены из окружающей их среды, например, из неочищенной реакционной смеси, если они получены в

лаборатории, или извлечены из окружающей их естественной среды, если они встречаются в природе. Примеры чистоты выделенного соединения включают, например, составляющие 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, вплоть до 100 мас. %.

5 Другим объектом настоящего изобретения является единица количества обогащенного дейтерием соединения, описанного в настоящем изобретении, например, количество, равное не менее (a) 1 мкг, (b) 1 мг или (c) 1 г
10 обогащенного дейтерием соединения, раскрытого в настоящем изобретении. В других вариантах осуществления количество равно, например, не менее 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 или 1 моль соединения. Указанные в настоящем изобретении количества также включают соответствующие лабораторному масштабу количества (например, составляющие несколько граммов, включая 1, 2, 3, 4, 5 г и т. п.), выраженные в килограммах
15 соответствующие лабораторному масштабу количества (например, составляющие несколько килограммов, включая 1, 2, 3, 4, 5 кг и т. п.) и соответствующие промышленному или коммерческому масштабу количества (например, составляющие множество килограммов или более, включая 100, 200, 300, 400, 500 кг и т. п.), поскольку они являются более подходящими для фактического изготовления фармацевтического средства. Соответствующее
20 промышленному или коммерческому масштабу количество означает количество продукта, которое можно получить в виде партии, которая предназначена для клинического исследования, приготовления препарата, продажи/распространения среди населения и т. п.

II. Случаи применения обогащенных дейтерием

25 пиперидинилметилпуринаминов и родственных соединений в терапии

Обогащенные дейтерием пиперидинилметилпуринамины и родственные соединения, описанные в настоящем изобретении, такие как соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I, предоставляют терапевтические преимущества для субъектов, страдающих раком и другими
30 заболеваниями или патологическими состояниями. Соответственно, одним объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредуемого содержащим домен SET ядерным белком 2 (NSD2). Способ включает введение нуждающемуся в нем субъекту соединения, описанного в настоящем изобретении, такого как соединение

формулы I или II, в терапевтически эффективном количестве с целью лечения заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы I или II, определенное в одном из вариантов осуществления, описанных выше.

5 Примеры заболеваний или патологических состояний, которые являются опосредуемыми с помощью NSD2, включают, но не ограничиваются только ими, рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи (в особенности, плоскоклеточную карциному кожи), рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, печеночно-
10 клеточную карциному, рак головы и шеи, опухоль оболочки периферического нерва, остеосаркому, множественную миелому, нейробластому, лейкоз (в особенности, острый лимфобластный лейкоз), неходжкинскую лимфому (в особенности, лимфому из клеток зоны мантии) и легочную артериальную гипертензию.

15 В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак.

 В некоторых вариантах осуществления указанное заболевание или патологическое состояние, опосредуемое с помощью NSD2, выбрано из числа
20 следующих: солидная опухоль, лейкоз, миелома, лимфома и гипертензия. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления указанное заболевание или патологическое состояние, опосредуемое с помощью NSD2, выбрано из
25 числа следующих: лейкоз, миелома и лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лейкоз. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является миелома. В некоторых вариантах
30 осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является гипертензия.

 В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак

молочной железы, рак шейки матки, рак кожи, рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, печеночно-клеточная карцинома, рак головы и шеи, опухоль оболочки периферического нерва, остеосаркома, множественная миелома, нейробластома, лейкоз,

5 неходжкинская лимфома или легочная артериальная гипертензия. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак

10 шейки матки. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак яичников. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак желудка. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или

15 патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является печеночно-клеточная карцинома. В некоторых

20 вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является опухоль

25 оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является остеосаркома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является множественная миелома. В некоторых вариантах

30 осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является нейробластома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является легочная артериальная гипертензия.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома кожи или лимфома из клеток зоны мантии. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является плоскоклеточная карцинома кожи. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лимфома из клеток зоны мантии.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак легких. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является мелкоклеточный или немелкоклеточный рак легких. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является мелкоклеточный рак легких. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является немелкоклеточный рак легких.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лейкоз. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) или хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является ХМЛ. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является ХММЛ.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак кожи. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является меланома, базально-клеточная карцинома или плоскоклеточная карцинома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является меланома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является базально-клеточная карцинома.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является ходжкинская лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является неходжкинская лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является лимфома из клеток зоны мантии или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является миелома.

В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак ободочной кишки.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием сверхэкспрессирования NSD2. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации в NSD2. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием активирующей мутации в NSD2. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием транслокации t(4;14)(p16.3;q32.3) в NSD2. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации E1099K в NSD2. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации T1150A в NSD2.

10 В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является взрослый человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является ребенок. В некоторых вариантах осуществления субъектом является пожилой человек.

15 Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, описанного в настоящем изобретении (такого как соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), для приготовления лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство предназначено для лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем изобретении, такого как рак.

20 Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, описанного в настоящем изобретении (такого как соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), для лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем изобретении (например, рака).

25 Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, такие как соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I, ингибируют активность содержащего домен SET ядерного белка 2 (NSD2). Соответственно, другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности содержащего домен SET ядерного белка 2 (NSD2). 30 Способ включает введение NSD2 во взаимодействие с обогащенным дейтерием пиперидинилметилпурином или родственным соединением, описанным в настоящем изобретении, таким как соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I, в эффективном количестве с целью

ингибирования активности указанного NSD2. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы I или II, определенное в одном из вариантов осуществления, описанных выше.

5 Способность соединений связываться с NSD2 и/или ингибировать его активность можно исследовать в соответствии с любыми различными методиками исследования, известными в данной области техники, включая, например, исследования ферментов с помощью ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография - тандемная масс-спектрометрия), в которых исследуют продуцирование SAH (аденозилгомоцистеин-S), исследования клеток с помощью РПЭФ (резонансный перенос энергии флуоресценции), исследования клеток с использованием ELISA (иммуноферментный анализ), люминесцентные методики исследования ферментов с использованием метилтрансферазы, в которых исследуют продуцирование SAH, и радиометрические исследования с использованием меченого тритием SAM (S-аденозил-L-метионин). Такие исследования описаны, например, в WO 2021/028854 и в публикации Coussens, N. P. *et al. J. Biol. Chem.* (2018) Vol. 293, No. 35, pp. 13750-13755; полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

20 Преимущества обогащенных дейтерием соединений, описанных в настоящем изобретении, могут включать улучшенную метаболическую стабильность. Такая улучшенная метаболическая стабильность может обеспечить более длительный период полувыведения обогащенного дейтерием соединения из кровеносной системы пациента и/или более высокое значение $C_{\text{макс}}$ (максимальная концентрация) в плазме крови пациента. Более длительный период полувыведения обогащенного дейтерием соединения может обеспечить возможность менее частого введения пациенту обогащенного дейтерием соединения при обеспечении необходимой степени эффективности. Чем выше значение $C_{\text{макс}}$, которое может обеспечить обогащенное дейтерием соединение, тем выше эффективность лечения заболевания с использованием обогащенного дейтерием соединения. Улучшенная метаболическая стабильность соединения также может обеспечить возможность введения пациенту более низкой дозы соединения, использование такой более низкой дозы соединения может обеспечить уменьшение частоты проявления и/или тяжести любых побочных эффектов.

Метаболическую стабильность обогащенного дейтерием соединения можно исследовать с использованием описанных в литературе методик, предназначенных для исследования метаболической стабильности соединений. Так, например, исследуемое обогащенное дейтерием соединение можно

5 инкубировать при 37°C в растворе, содержащем гепатоциты, полученные от субъекта (например, мыши, крысы, собаки, обезьяны или человека). В несколько моментов времени (например, составляющие 0, 15, 30, 60, 120 и 180 мин) отбирают аликвоту раствора и аликвоту исследуют с помощью методик анализа (например, методик ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)

10 и/или ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография - масс-спектрометрия)) для определения количества исходного обогащенного дейтерием соединения и/или наличия любых метаболитов и/или продуктов разложения исходного обогащенного дейтерием соединения. Во время проведения эксперимента в качестве внутреннего стандарта можно использовать

15 контрольный продукт (например, верапамил).

В более предпочтительном варианте осуществления метаболическую стабильность обогащенного дейтерием соединения можно исследовать по следующей методике: (i) получение субстрата (например, нуклеосом), подходящего для конкретной метилтрансферазы (например, NSD2), в

20 свежеприготовленном буфере для проведения реакции, (ii) добавление соответствующей метилтрансферазы в раствор субстрата и осторожное перемешивание, (iii) добавление раствора исследуемого обогащенного дейтерием соединения в ДМСО в содержащую метилтрансферазу реакционную смесь с помощью, например, устройства с источником акустической энергии

25 (Echo 550, LabCyte Inc. Sunnyvale, CA), работающего в нанолитровом диапазоне, инкубирование при комнатной температуре в течение 20 мин, (iv) добавление к реакционной смеси 1 мкМ $^3\text{H-SAM}$ (донор метильной группы) для инициирования реакции, (v) инкубирование реакционной смеси при 30°C в течение 1 ч, (vi) перенос реакционной смеси на фильтровальную бумагу для

30 проведения детектирования, и (vii) анализ результатов с использованием программного обеспечения Excel и GraphPad Prism.

III. Комбинированная терапия

Другим объектом настоящего изобретения является комбинированная терапия. Обогащенный дейтерием пиперидинилметилпуринамин или

родственные соединения, описанные в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), или их фармацевтически приемлемые соли можно применять в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или патологических состояний, таких как рак.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в нем пациента соединения, раскрытого в настоящем изобретении, в эффективном количестве и проводимое одновременно или последовательно совместное введение одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящем изобретении, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств.

Одно или большее количество других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемых в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или большее количество других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через некоторый промежуток времени между их введениями.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противоаллергическое вещество, средство против тошноты (или противорвотное средство), обезболивающее средство, цитопротекторное средство или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, анальгетическое средство, противовоспалительное средство или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство или химиотерапевтическое средство. Примеры противораковых средств, рассматриваемых для применения в комбинированных средствах лечения, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими эрлотиниб, бортезомиб, фулвестрант, сунитиб, иматинибмезилат, летрозол, финасунат, соединения платины, такие как оксалиплатин, карбоплатин и цисплатин, финасунат, фторурацил, рапамицин, лейковорин, лапатиниб, лонафамиб, сорафениб, gefитиниб, камптотецин, топотекан, бриостатин, адезелезин, антрациклин, карзелезин, бизелезин, доластатин, ауристатины, дуокармицин, элейтеробин, таксолы, такие как паклитаксел или доцетаксел, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон или преднизолон, другие алкилирующие средства, такие как мехлорэтамин, хлорамбуцил и ифосфамид, антиметаболиты, такие как азатиоприн или меркаптопурин, другие ингибиторы микротрубочек (алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, винорелбин и виндезин, а также таксаны), подофиллотоксины (этопозид, тенипозид, этопозидфосфат и эпиподофиллотоксины), ингибиторы топоизомеразы, другие цитотоксины, такие как актиномицин, даунорубицин, валрубицин, идарубицин, эдреколомаб, эпирубицин, блеомицин, пликамицин, митомицин, а также другие противораковые антитела (цетуксимаб, бевацизумаб, ибритумомаб, абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алацизумаб, алемтузумаб, анатумомаб, аполизумаб, бавитуксимаб, белимумаб, биватузумабмертанзин, блинатумомаб, брентуксимабведотин, кантузумабмертанзин, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатузумаббогатокс, циксутумумаб, кливатузумабтетраксетан, конатумумаб, дацетузумаб, даклизумаб, детумомаб, экроексимаб, эдреколомаб, элотузумаб, эпруатузумаб, эртумамаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, гембатузумабведотин, гемтузумаб, ибритумомабтиуксетан, инотузумаб озогамицин, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лукатумумаб, лумилизумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, митумомаб, наколомаб тафенатокс, наптумомабэстафенатокс, нецитумумаб, нимотузумаб, офатумумаб, оларатумаб, опортузумабмонатокс, ореговомаб, панитумумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, робатумумаб, ритуксимаб, сибротузумаб, такатузумабтетраксетан,

таплитумомабпаптокс, тенатумомаб, тицилимумаб, тигатузумаб, тоситумомаб или ¹³¹I-тоситумомаб, трастузумаб, тремелимумаб, туокотузумабцелмолейкин, велтузумаб, визилизумаб, волоциксумаб, вотумумаб, залутумумаб, занолимумаб, 5 IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, тригем, триаб, R3, MT-201, G-250, ACA-125, онивакс-105, CD:-960, цеавак, бреварекс AR54, IMC-1C11, глиобам-Н, ING-1, антитела к MAbs LCG (ген рака легких), MT-103, KSB-303, терекс, KW2871, антитела к HMI.24, антитела к PTHrP, антитела 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAb, антитела к раку предстательной железы, H22xKi-г, ABX-Mai, имутеран, монофарм-С), и 10 конъюгаты антитела-лекарственное средство, содержащие любое из указанных выше средств (в особенности, ауристатины MMAE и MMAF, майтансиноиды, такие как DM-1, калихеамицины или различные цитотоксины).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: анастрозол (аримидекс®), бикалутамид 15 (касодекс®), блеомицинсульфат (бленоксан®), бусульфан (милеран®), бусульфан для инъекций (бусульфекс®), капецитабин (кселода®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеозид-5-фторцитидин, карбоплатин (параплатин®), кармустин (БиКНУ®), хлорамбуцил (лейкеран®), цисплатин (платинол®), кладрибин (лейстатин®), циклофосфамид (цитоксан® или неосар®), цитарабин, 20 цитозинарабинозид (цитосар-U®), липосомный цитарабин для инъекций (депоцит®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, космоган®), даунорубицингидрохлорид (церубидин®), липосомный даунорубицинцитрат для инъекций (дауноксом®), дексаметазон, доцетаксел (таксотер®), доксорубицингидрохлорид (адриамицин®, рубекс®), этопозид 25 (вепезид®), флударабинфосфат (флудара®), 5-фторурацил (адруцил®, эфудекс®), флутамид (эйлексин®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидеозид), гидроксимочевина (гидреа®), идарубицин (идамицин®), ифосфамид (ифекс®), иринотекан (камптосар®), L-аспарагиназа (элспар®), лейковорин-кальций, мелфалан (алкеран®), 6-меркаптопурин 30 (пуринэтол®), метотрексат (фолекс®), митоксантрон (новантрон®), гемтузумаб озогамицин (милотарг™), паклитаксел (таксол®), наб-паклитаксел (абраксан®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепросан 20 с имплантатом кармустина (глиадел®), тамоксифенцитрат (нолвадекс®), тенипозид (вумон®), 6-тиогуанин, тиотепа, тирапазамин (тиразон®), топотекангидрохлорид для

инъекций (гикамтин®), винбластин (велбан®), винкрестин (онковин®) и винорелбин (навелбин®).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство обладает способностью ингибировать BRAF, MEK, CDK4/6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET, mTOR, PI3K или AKT, или их комбинацию. В
5 предпочтительном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, объединяют с другим терапевтическим средством, выбранным из числа следующих: вемурафениб, дебрафениб, LGX818, траметиниб, MEK162, LEE011, PD-0332991, панобиностат, вериностат,
10 ромидепсин, цетуксимаб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, панитумумаб, вандетаниб, INC280, эверолимус, сиролимус, ВМК120, BYL719 или CLR457, или с их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано на основании подвергающегося лечению заболевания или
15 патологического состояния. Так, например, в случае лечения меланомы, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: алдеслейкин (например, пролейкин®), дабрафениб (например, тафинлар®), дакарбазин, рекомбинантный интерферон альфа-2b (например, интрон® А), ипилимумаб, траметиниб (например, мекинист®), пэгинтерферон альфа-2b
20 (например, пегинтрон®, силатрон™), вемурафениб (например, зелбораф®) и ипилимумаб (например, ервой®).

В случае лечения рака яичников, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: доксорубицингидрохлорид (адриамицин®), карбоплатин (параплатин®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), цисплатин
25 (платинол®, платинол-AQ®), липосомный доксорубицингидрохлорид (доксил®, DOX-SL®, эвацет®, липодокс®), гемцитабингидрохлорид (гемзар®), топотекангидрохлорид (гикамтин®) и паклитаксел (таксол®).

В случае лечения рака щитовидной железы, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих:
30 доксорубицингидрохлорид (адриамицин®), кабозантиниб-S-малат (кометрик®) и вандетаниб (капрелса®).

В случае лечения рака ободочной кишки, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: фторурацил (например, адруцил®, эфудекс®, флюороплекс®), бевацизумаб (авастин®), иринотекангидрохлорид

(камптостар®), капецитабин (кселода®), цетуксимаб (эрбутукс®), оксалиплатин (элоксантин®), лейковорин-кальций (велковорин®), регорафениб (стиварга®), панитумумаб (вектибикс®) и зив-афлиберцепт (залтрап®).

В случае лечения рака легких, дополнительное терапевтическое средство
5 выбрано из числа следующих: метотрексат, метотрексат LPF (например, фолекс®, фолекс PFS®, абитрексат®, мексат®, мексат-AQ®), паклитаксел (таксол®), нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином (абраксан®), афатинибдималеат (гилотриф®), пеметрексед динатрий (алимта®), бевацизумаб (авастин®), карбоплатин (параплатин®), цисплатин (платинол®, платинол-AQ®), кризотиниб (ксалкори®), эрлотинибгидрохлорид (тарцева®), гефитиниб (иресса®) и гемцитабингидрохлорид (гемзар®).

В случае лечения рака поджелудочной железы другое терапевтическое средство может быть выбрано из числа следующих: фторурацил (адруцил®), эфудекс®, флюороплекс®), эрлотинибгидрохлорид (тарцева®),
15 гемцитабингидрохлорид (гемзар®) и митомицин или митомицин С (митозитрекс™, мутамицин®).

В случае лечения рака шейки матки, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: блеомицин (бленоксан®), цисплатин (платинол®, платинол-AQ®) и топотекангидрохлорид (гикамтин®).

В случае лечения рака головы и шеи, дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: метотрексат, метотрексат LPF (например, фолекс®, фолекс PFS®, абитрексат®, мексат®, мексат-AQ®), фторурацил (адруцил®, эфудекс®, флюороплекс®), блеомицин (бленоксан®), цетуксимаб (эрбутукс®), цисплатин (платинол®, платинол-AQ®) и доцетаксел (таксотер®).
20
25

В случае лечения лейкоза, включая хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), дополнительное терапевтическое средство выбрано из числа следующих: босутиниб (босулиф®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), цитарабин (цитосар-U®, тарабин PFS®), дасатиниб (сприцел®),
30 иматинибмезилат (глеевек®), понатиниб (иклузиг®), нилотиниб (тасигна®) и омацетаксинмепесукцинат (синрибо®).

В некоторых случаях пациенты могут испытывать аллергические реакции на соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и/или другое противораковое средство (средства) во время или после введения. Поэтому для

сведения к минимуму вероятности возникновения аллергической реакции можно вводить противоаллергические средства. Подходящие противоаллергические средства включают кортикостероиды, такие как дексаметазон (например, декадрон®), беклометазон (например, бекловент®), гидрокортизон (также известный, как кортизон, гидрокортизон-натрийсукцинат, гидрокортизон-натрийфосфат; например, ала-корт®, гидрокортизонфосфат, солу-кортеф®, гидрокортацетат® и ланакорт®), преднизолон (например, дельта-кортеф®, орапред®, педиапред® и прелон®), преднизон (например, дельтазон®, Liquid Red®, метикортен® и оразон®), метилпреднизолон (также известный, как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолонацетат, метилпреднизолон-натрийсукцинат; например, дуралон®, медралон®, медрол®, М-преднизол® и солу-медрол®); антигистамины, такие как дифенгидрамин (например, бена드릴®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронхолитические средства, такие как агонисты бета-адренергического рецептора, албутерол (например, провентил®) и тербуталин (бретин®).

В других случаях пациенты могут испытывать тошноту во время или после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и/или другого противоракового средства (средств). Поэтому для предотвращения тошноты (в верхнем отделе желудка) и рвоты можно вводить противорвотные средства. Подходящие противорвотные средства включают апрепитант (эменд®), ондансетрон (зофран®), гранисетрон HCl (китрил®), лоразепам (ативан®), дексаметазон (декадрон®), прохлорперазин (компазин®), касопитант (резоник® и цунриса®) и их комбинации.

В других случаях прописывают лекарственное средство для облегчения боли, возникающей во время периода лечения, для улучшения самочувствия пациента. Часто используют обычные безрецептурные анальгетики, такие как тайленол®. В случае умеренной или сильной боли также применимы опиоидные анальгетические лекарственные средства, такие как гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (например, викодин®), морфин (например, астроморф® или авинза®), оксикодон (например, оксиконтин® или перкоцет®), оксиморфонгидрохлорид (опана®) и фентанил (например, дурагесик®).

Кроме того, в качестве вспомогательного лечения можно использовать цитопротекторные средства (такие как нейропротективные средства, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторные средства,

антрациклиновые средства подавления кровоизлияния, питательные вещества и т. п.) для защиты нормальных клеток от токсического воздействия при лечении и для ограничения интоксикации органов. Подходящие цитопротекторные средства включают амифостин (этиол®), глутамин, димесна (тавоцепт®), месна (меснекс®), дексразоксан (зинекард® или тотект®), ксалипроден (ксаприла®), и лейковорин (также известный, как лейковорин-кальций, цитроворум-фактор и фолиновая кислота).

В еще одном объекте соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, можно применять в комбинации с известными терапевтическими процедурами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых случаях соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно применять в качестве радиосенсибилизирующего средства, в особенности, для лечения опухолей, которые обладают плохой чувствительностью к лучевой терапии.

Дозы и режимы введения доз активных ингредиентов, используемых при комбинированной терапии, может определить лечащий врач. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), и дополнительное терапевтическое средство (средства) вводят при дозах, обычно используемых в случае, если такие средства применяют в виде монотерапии для лечения заболевания или патологического состояния. В других вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), и дополнительное терапевтическое средство (средства) вводят при дозах, более низких, чем дозы, обычно используемые в случае, если такие средства применяют в виде монотерапии для лечения заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), и дополнительное терапевтическое средство (средства) содержатся в одной и той же композиции, которая является подходящей для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I), и дополнительное терапевтическое средство (средства) могут оказывать аддитивное или синергетическое воздействие. Синергетическая

комбинация может обеспечить возможность использования более низких доз одного или большего количества средств и/или менее частого введения одного или большего количества средств, использующихся при комбинированной терапии. Более низкая доза или менее частое введение одного или большего количества средств может уменьшить токсичность средства лечения без уменьшения эффективности средства лечения.

Другим объектом настоящего изобретения является набор, включающий соединение, описанной в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II, или другие соединения, указанные в разделе I) в терапевтически эффективном количестве, фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или разбавитель, и необязательно по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, указанное выше. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает инструкции для лечения заболевания, описанного в настоящем изобретении.

IV. Фармацевтические композиции и рассмотрение дозировки

Как это указано выше, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат одно или большее количество соединений, описанных выше, в терапевтически-эффективном количестве, приготовленных вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (добавок) и/или разбавителей. Фармацевтические композиции могут быть специально приготовлены для введения в твердой или жидкой форме, включая предназначенные для следующих случаев: (1) пероральное введение, например, в виде киселей (водных или неводных растворов или суспензий), таблеток, например, предназначенных для трансбуккального, сублингвального и системного всасывания, болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык; (2) парентеральное введение, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например, стерильного раствора или суспензии, или препарата задержанного высвобождения; (3) местное нанесение, например, в виде крема, мази или наносимого на кожу пластыря, обеспечивающего регулируемое высвобождение, или спрея; (4) вагинальное или ректальное введение, например, в виде пессария, крема или пенки; (5) сублингвальное введение; (6) введение в глаза; (7) чрескожное введение; или (8) назальное введение. В некоторых вариантах осуществления настоящее

изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы I или II), и фармацевтически приемлемый носитель.

5 Выражение "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает, что количество соединения, вещества или композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является эффективным для обеспечения некоторого необходимого терапевтического воздействия по меньшей мере в подгруппе клеток млекопитающего при разумном соотношении польза/риск, применимом для
10 любого медицинского лечения.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем изобретении для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые в соответствии с квалифицированной медицинской оценкой являются подходящими для применения в соприкосновении с тканями
15 человека и животных без проявления чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или без возникновения других затруднений или осложнений и при разумном соотношении польза/риск.

В композициях также могут содержаться смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, агенты, обеспечивающие
20 отделение от пресс-форм, агенты для нанесения покрытий, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия
25 и т. п.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) реагенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная
30 кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, включают подходящие для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Препараты можно легко приготовить в виде разовых дозированных форм и их

можно приготовить по любым методикам, хорошо известным в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом носителя для получения разовой дозированной формы, является разным и оно зависит от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом носителя для получения разовой дозированной формы, обычно является таким количеством соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. При количестве, не превышающем 100%, это количество активного ингредиента обычно находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 99%, предпочтительно от примерно 5 до примерно 70%, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 30%.

В некоторых вариантах осуществления препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: циклодекстрины, целлюлозы, липосомы, мицеллообразующие вещества, например, желчные кислоты, и полимерные носители, например, сложные полиэфиры и полиангидриды; и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления указанный выше препарат обеспечивает биологическую доступность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Методики приготовления этих препаратов или композиций включают стадию объединения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с носителем и необязательно с одним или большим количеством вспомогательных ингредиентов. Препараты обычно готовят путем тщательного и равномерного объединения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с носителями обоих типов, при необходимости с формованием продукта.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием вкусовой основы, обычно сахарозы и камеди акации или трагакантовой камеди), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде лепешек (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы, или камеди акации) и/или в виде жидкостей для

полоскания рта и т. п., каждая из которых в качестве активного ингредиента содержит заранее заданное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

5 В твердых дозированных формах, предлагаемых в настоящем изобретении, предназначенных для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.), активный ингредиент смешан с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих веществ: (1)
10 наполнители или средства, увеличивающие объем, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и/или камедь акации; (3) влагоудерживающие вещества, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар,
15 карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения и поверхностно-активные вещества, такие как полочсамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие агенты, такие как,
20 например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и неионогенные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10)
25 окрашивающие агенты; и (11) агенты, обеспечивающие регулируемое высвобождение, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющего материала в капсулах с оболочкой из
30 мягкого и твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие высокой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно приготовить путем прессования или формования, необязательно с одним или большим количеством дополнительных

ингредиентов. Прессованные таблетки можно приготовить с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натриевой соли гликолята крахмала или сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. 5 Формованные таблетки можно приготовить путем проводимого в подходящей машине формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как драже, капсулы, 10 пилюли и гранулы, необязательно можно нанести насечки или их можно приготовить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области техники, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. Их также можно приготовить так, 15 чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, например, с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы при разных содержаниях, обеспечивающих необходимый режим высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно приготовить так, чтобы обеспечить быстрое 20 высвобождение, например, высушить вымораживанием. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед использованием можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции. Эти композиции 25 также необязательно могут содержать замутняющие агенты и могут обладать таким составом, чтобы высвобождение активного ингредиента (ингредиентов) происходило только или предпочтительно на определенном участке желудочно-кишечного тракта, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать, для таких целей, включают полимерные вещества 30 и воска. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированном виде, если это является подходящим, вместе с одним или большим количеством инертных наполнителей, описанных выше.

Жидкие дозированные формы, предназначенные для перорального введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают

фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей, оливковое, касторовое, кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот, и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, окрашивающие агенты, отдушки и консерванты.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь, и их смеси.

Препараты фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, предназначенные для ректального или вагинального введения, могут представлять собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания одного или большего количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с одним или большим количеством подходящих не оказывающих раздражающее воздействие инертных наполнителей или носителей, таких как масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиторий или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, которые являются подходящими для вагинального введения, также включают такие препараты, как pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или спреи, содержащие такие носители, которые известны в данной области техники, как подходящие.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и формы для ингаляции. Активное соединение можно смешать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными веществами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели в дополнение к активному соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать инертные наполнители, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи в дополнение к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать инертные наполнители, такие как лактозу, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Чрескожные пластыри обладают тем дополнительным преимуществом, что они обеспечивают регулируемую доставку соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в организм. Такие дозированные формы можно приготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость такого потока можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, подходящие для парентерального введения, содержат одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или

эмульсий, или стерильные порошки, которые непосредственно перед использованием можно восстановить с получением стерильных растворов или дисперсий для инъекций, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую подвижность можно поддерживать, например, путем использования материалов покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов на соединения, являющиеся объектом настоящего изобретения, можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Также может оказаться желательным включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание вводимой путем инъекции фармацевтической формы можно обеспечить путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для обеспечения пролонгирования воздействия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворимого в воде. При этом скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание лекарственной формы, вводимой

парентерально, обеспечивают путем растворения или супендирования лекарственного средства в маслообразном разбавителе.

5 Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулированных матриц соединений, являющихся объектом настоящего изобретения, в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно регулировать путем изменения отношения количества лекарственного средства к количеству полимера и типа конкретного используемого полимера. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают сложные 10 поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Вводимые путем инъекции формы-депо также готовят путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в виде фармацевтических средств людям и животным, то их можно вводить в чистом 15 виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно, от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

20 Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, местно или ректально. Разумеется их вводят в формах, подходящих для каждого пути введения. Так, например, их вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, глазной примочки, мази, суппозитория и т. п., вводят путем инъекции, вливания или ингаляции; местно с помощью лосьона или мази; и ректально с помощью суппозитория. Предпочтительным является пероральное введение.

25 Выражения "парентеральное введение" и "введенный парентерально" при использовании в настоящем изобретении означает пути введения, отличающиеся от энтерального и местного введения, обычно проводимые путем инъекции, и они включают, но не ограничиваются только ими, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутриоболочечное, внутрикапсулярное, 30 внутриорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, трахеальное, подкожное, подкутикулярное, внутрисуставное, подкапсулярное, субарахноидальное, внутрипозвоночное и надчревное введение путем инъекции и вливания.

Выражения "системное введение", "введенный системно", "периферическое введение" и "введенный периферически" при использовании в настоящем изобретении означает введение соединения, лекарственного средства или другого вещества непосредственно в центральную нервную систему, так что оно 5 поступает в систему пациента и поэтому подвергается метаболизму или изменяется с помощью других аналогичных процессов, например, подкожное введение.

Для проведения лечения эти соединения можно вводить людям и другим животным с помощью любого подходящего пути введения, в том числе 10 перорально, назально, как, например, в виде спрея, ректально, вагинально, парентерально, внутрицистернально и местно с помощью порошков, мазей или капель, в том числе трансбуккально и сублингвально.

Независимо от выбранного пути введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые можно применять в подходящей 15 гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят в виде фармацевтически приемлемых дозированных форм по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники.

Фактические дозы активных ингредиентов, содержащихся в 20 фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, можно менять, так чтобы обеспечить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимой терапевтической реакции для конкретного пациента, композиции и пути введения, без токсического воздействия на пациента.

25 Выбранная доза зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения или метаболизма конкретного используемого активного соединения, скорости и степени всасывания, длительности лечения, 30 других лекарственных средств, соединений и/или веществ, применяющихся в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза подвергающегося лечению пациента и аналогичных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар с общей подготовкой в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Так, например, врач или ветеринар может начать с доз соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, использующихся в фармацевтической композиции при содержаниях, меньших, чем требующиеся для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу, пока не будет достигнут необходимый эффект.

Обычно подходящая суточная доза соединения, предлагаемого в настоящем изобретении является такой, что количество соединения является наименьшей дозой, являющейся эффективной для обеспечения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Предпочтительно, если соединения вводят при дозе, равной от примерно 0,01 до примерно 200 мг/кг, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг, еще более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 50 мг/кг. Если соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят совместно с другим средством (например, с сенсibiliзирующими средствами), то эффективное количество может являться меньшим, чем в случае, если средство используют отдельно.

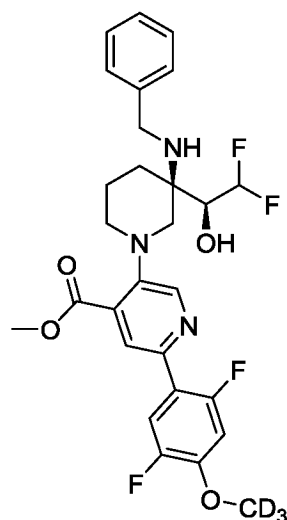
При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде 2, 3, 4, 5, 6 или большего количества разделенных доз, вводимых по отдельности через подходящие промежутки времени в течение суток, необязательно, в виде разовых дозированных форм. Предпочтительным режимом введения доз является одно введение в сутки.

Настоящее изобретение также относится к разовой дозированной форме (такой как таблетка или капсула), содержащей обогащенный дейтерием пиперидинилметилпуринамин или родственное соединение, описанное в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве, предназначенной для лечения заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем изобретении.

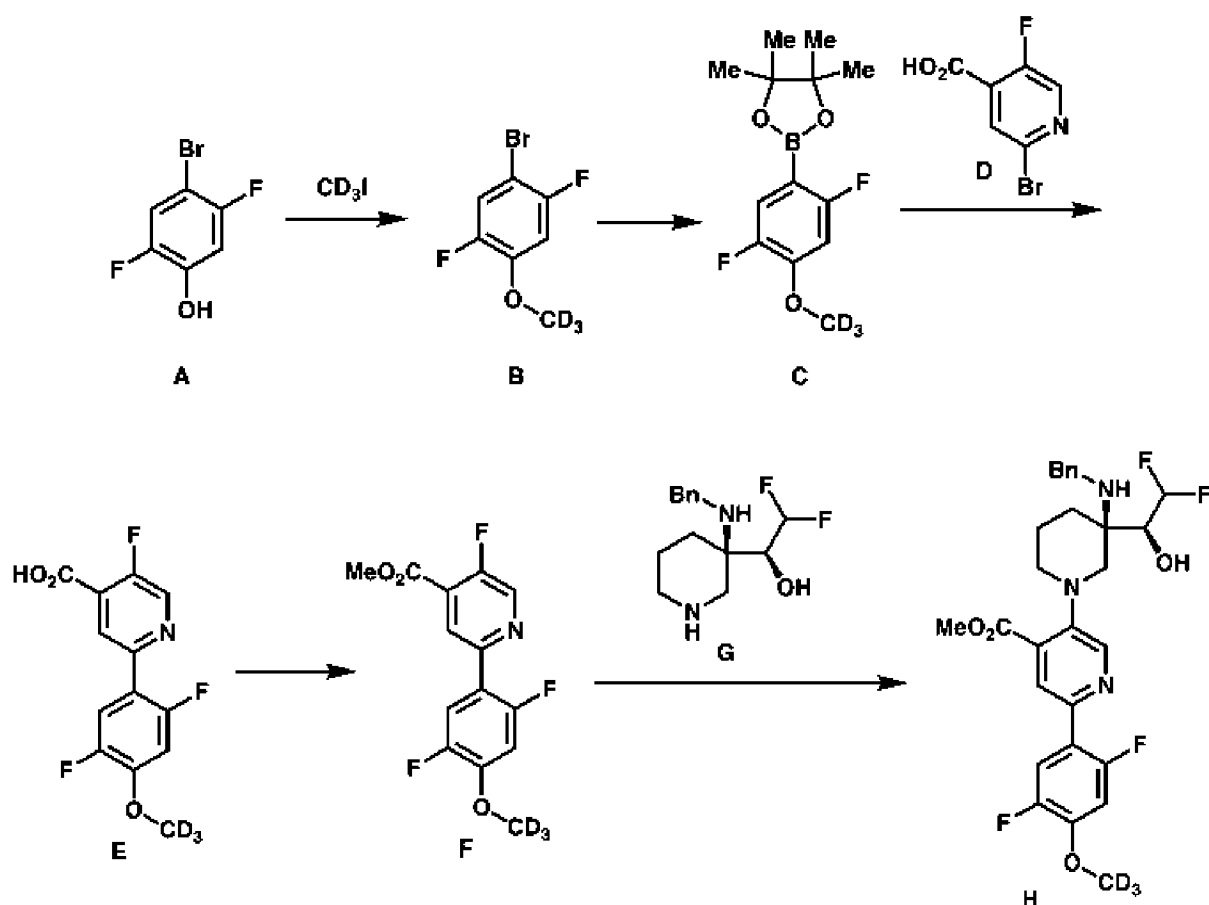
30 ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение, описанное в целом, станет понятнее при рассмотрении приведенных ниже примеров, которые включены лишь с целью иллюстрации некоторых объектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, и они не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1 - Синтез метил-5-((R)-3-(бензиламино)-3-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-(метоксид₃)фенил)изоникотината



5 Искомое соединение получали по приведенным ниже методикам.



Стадия 1: Получение соединения В

К раствору соединения А (200 г, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (330 г, 2,50 экв.) в ДМФ (N,N-диметилформамид, 2,0 л) при 0°C добавляли CD_3I (208 г, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем реакцию останавливали путем добавления H_2O (1,00 л) и смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$ (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали соединение В (190 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс): ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,27 (dd, J = 10,0, 6,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 9,6, 7,2 Гц, 1H).

Стадия 2: Получение соединения С

К раствору соединения В (150 г, 1,00 экв.) и БПД (бис(пинаколято)дибор) (337 г, 2,00 экв.) в диоксане (1,05 л) в атмосфере N_2 добавляли $AcOK$ (97,7 г, 1,50 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (48,5 г, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C и реакцию останавливали путем добавления H_2O (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$ (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали соединение С (200 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,38 (dd, J = 11,2, 5,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 10,0, 6,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 12H).

Стадия 3: Получение соединения Е

Соединение С (200 г, 1,00 экв.) и соединение D (136,8 г, 0,85 экв.) смешивали в диоксане (1,6 л) и воде (400 мл). К полученной смеси в атмосфере N_2 добавляли K_2CO_3 (202 г, 2,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (53,6 г, 0,05 экв.). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C и реакцию останавливали путем добавления H_2O (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью $EtOAc$ (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали соединение Е (390 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР: (D_2O , 400 МГц) δ 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 12,0, 7,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H).

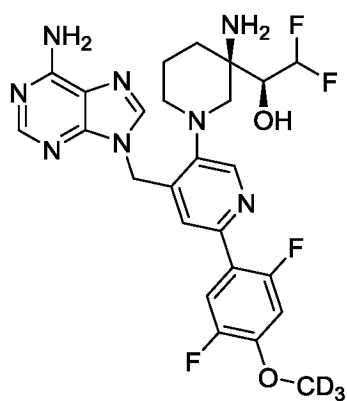
Стадия 4: Получение соединения F

К раствору соединения E (390 г, 1,00 экв.) в ДМФ (2,34 л) добавляли Me_2SO_4 (105,8 г, 0,70 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в H_2O (1,00 л) и фильтровали для
5 удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали соединение F (128 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 12,0, 7,2 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 12,4, 6,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H). ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия): ИЭР (ионизация электрораспылением), катион +1 в масс-спектре = 301,0.
10

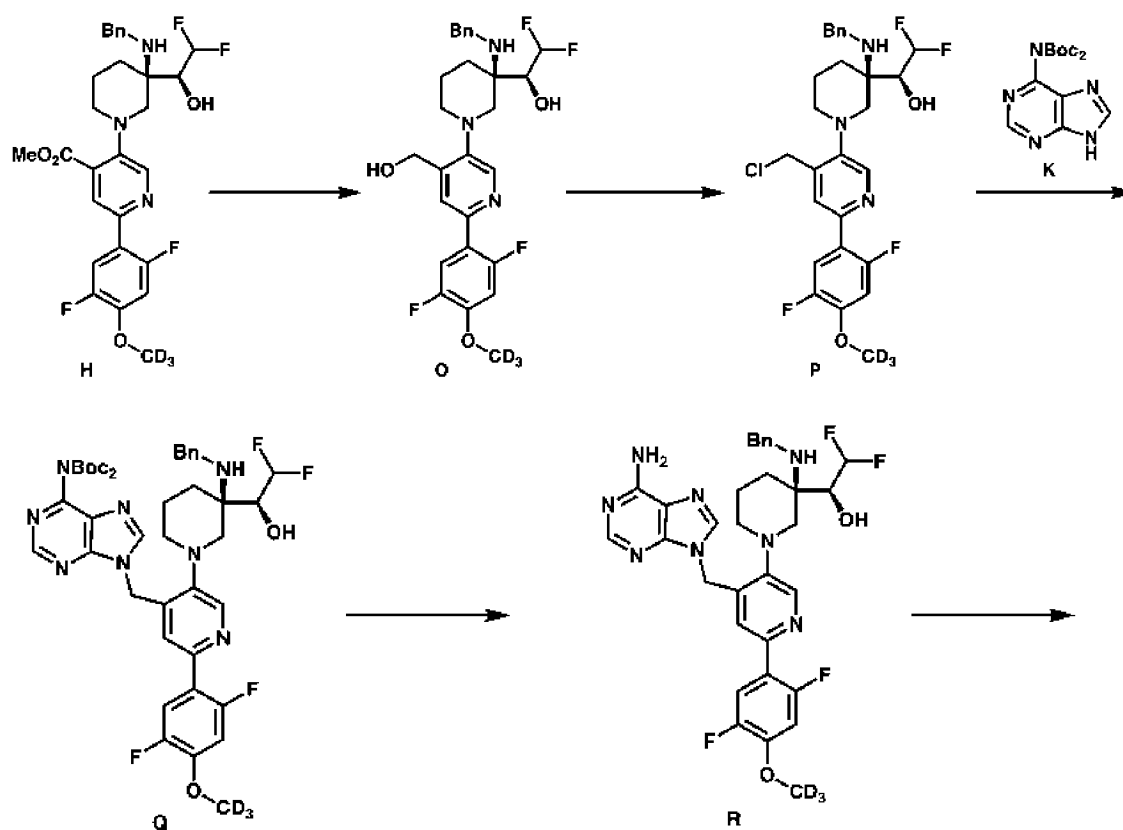
Стадия 5: Получение соединения H, химическим названием которого является метил-5-((R)-3-(бензиламино)-3-((S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,5-дифтор-4-(метокси- d_3)фенил)изоникотинат

К раствору соединения F (50,0 г, 1,00 экв.) в NMP (N-метилпирролидон, 300
15 мл) добавляли ДИЭА (диизопропилэтиламин, 172 г, 8,00 экв.) и соединение G (102 г, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C и реакцию останавливали путем добавления H_2O (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). К объединенным органическим слоям добавляли H_2O (300 мл) и при 20°C по
20 каплям добавляли 35% раствор HCl для обеспечения pH~1-2 и получали суспензию. Суспензию фильтровали и полученный осадок на фильтре растворяли с помощью 2-Ме-ТГФ (2-метилтетрагидрофуран, 500 мл). К раствору добавляли смешанный растворитель, содержащий 20% $\text{KHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (500 мл), и экстрагировали с помощью 2-Ме-ТГФ (200 мл \times 3). Содержащую 2-Ме-ТГФ фазу
25 промывали рассолом (500 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали соединение H (85,0 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,38 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 12,4, 7,6 Гц, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,65 (dd, J = 12,0, 6,8 Гц, 1H), 5,92 (td, J = 55,2, 3,6 Гц, 1H), 3,71-3,55 (m, 6H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,96 (d, J = 11,6 Гц,
30 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H). ЖХМС: ИЭР, MS+1 = 550,3.

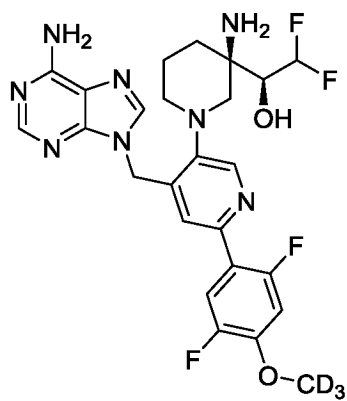
ПРИМЕР 2 - Синтез соединения I-1



Искомое соединение получали по приведенным ниже методикам.



5



I-1

Стадия 1: Получение соединения O

К раствору соединения Н (33,0 г, 1,00 экв.) в ТГФ (тетрагидрофуран, 297 мл) и MeOH (33,0 мл) при 20°C добавляли LiBH₄ (2,00 М, 59,9 мл, 2,00 экв.) и затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем реакцию
5 останавливали путем добавления воды (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50,0 мл×3). Содержащуюся в смеси органическую фазу отделяли и промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали соединение O (29,0 г) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (DMCO-d, 400 МГц) δ 8,35 (s, 1H),
10 7,90 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,26 (t, J = 55,2 Гц, 1H), 5,72-7,71 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,41 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,59-4,57 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 4H). ЖХМС: ИЭР, МС+1 = 523,2.

15 Стадия 2: Получение соединения P

К раствору соединения O (28,0 г, 1,00 экв.) в ДХМ (дихлорметан, 280 мл) при 0°C порциями добавляли SOCl₂ (10,96 г, 1,60 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (20,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем реакцию
20 медленно останавливали путем добавления водного раствора Na₂CO₃ (100 мл, 10%). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали соединение P (29,0 г) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,38 (s, 1H), 7,75 (s,
25 1H), 7,70 (dd, J = 12,4, 7,6 Гц, 2H), 7,28-7,18 (m, 5H), 6,67 (dd, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 5,95 (td, J = 55,2, 3,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,06-3,05 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H). ЖХМС: ИЭР, МС+1 = 541,2.

Стадия 3: Получение соединения Q

30 К раствору соединения P (29,0 г, 1,00 экв.) и соединения К (18,0 г, 1,30 экв.) в ДМА (N,N-диметилацетамид, 174 мл) добавляли K₂CO₃ (14,8 г, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Затем реакцию останавливали путем проводимого при 0-5°C добавления H₂O (200 мл), затем

смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл×4), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали соединение Q (19,8 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: Получение соединения R

Раствор соединения Q (19,8 г, 1,00 экв.) в ТФК (59,4 мл) и ДХМ (118 мл) перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФК и ДХМ.

Полученный остаток разбавляли с помощью MeOH (40,0 мл) и затем выливали в водный раствор Na₂CO₃ (50,0 мл). Из смеси осаждалось твердое вещество; твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и сушили в вакууме и получали соединение R (16,0 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (DMCO-d, 400 МГц) δ 8,84-8,79 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 12,4, 7,6 Гц, 1H), 7,54-7,53 (m, , 2H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,13 (dd, J = 12,8, 7,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 5,57-5,53 (br d, J = 16,0 Гц, 2H), 4,42-4,30 (m, 3H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,75 (m, 1H). ЖХМС: ИЭР, MS+1 = 640,4.

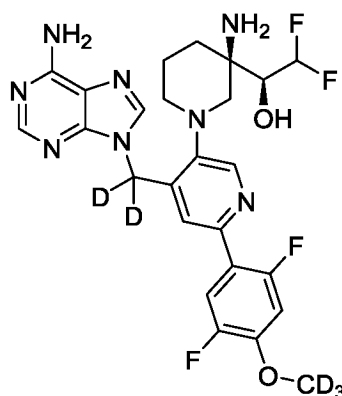
Стадия 5: Получение соединения I-1

К раствору соединения R (14,00 г, 1,00 экв.) в ТГФ (70,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(OH)₂ (1,40 г, 10%) и ТФК (7,48 г, 3,00 экв.). Полученную суспензию дегазировали и трижды продували с помощью H₂. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 20°C в течение 16 ч.

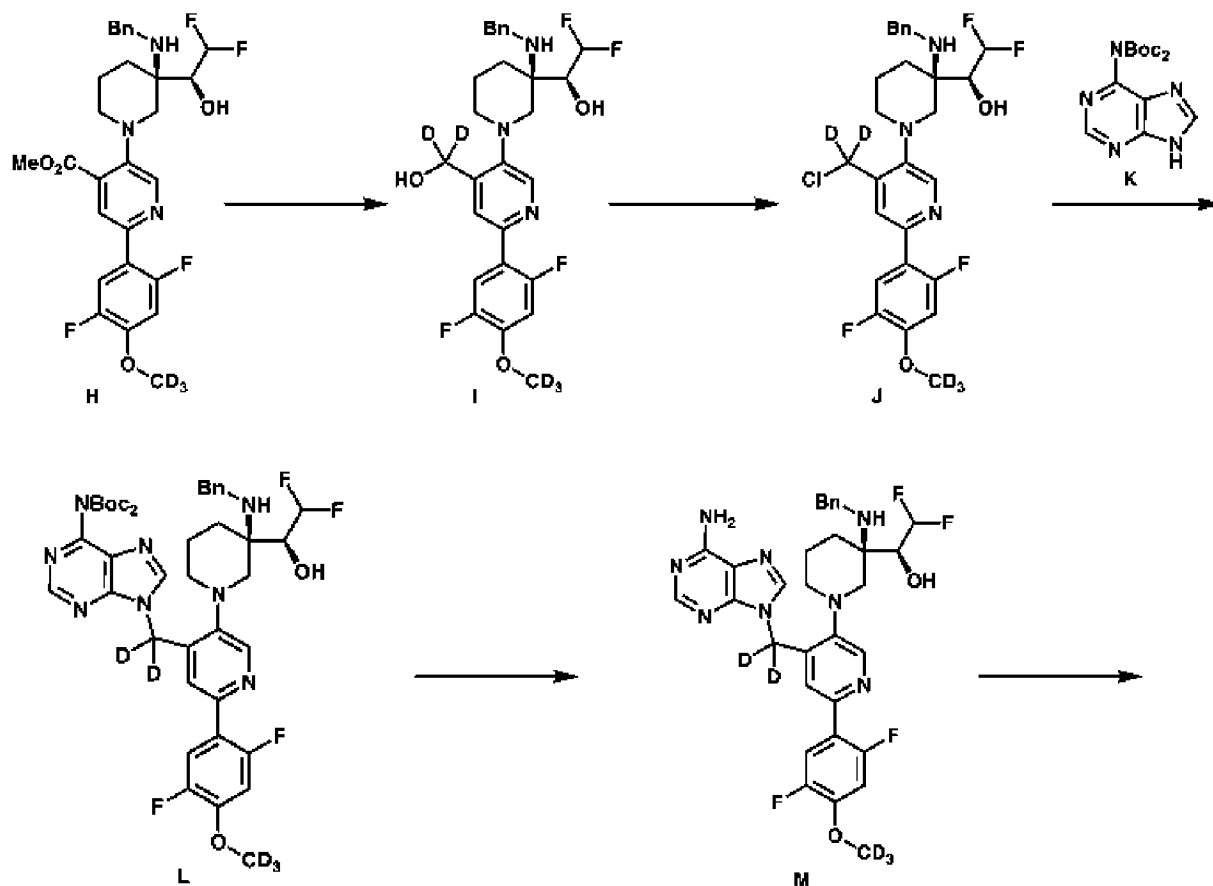
Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали соединение I-1 (6,70 г) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (DMCO-d, 400 МГц) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,18 (t, J = 56,4 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,56-5,43 (m, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,10 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,08 (br s, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 1H). MS (ЭР (электрораспыление), ИАД+ (ионизация при

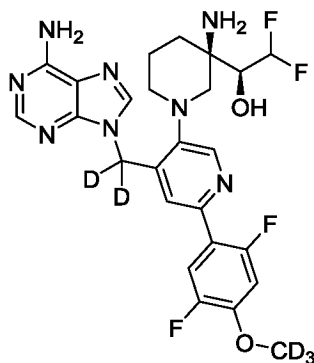
атмосферном давлении в режиме положительных ионов), 550,0, рассчитано: 550,2 (M+H⁺).

ПРИМЕР 3 - Синтез соединения I-2



5 Искомое соединение получали по приведенным ниже методикам.





I-2

Стадия 1: Получение соединения I

К раствору соединения H (70,0 г, 1,00 экв.) в ТГФ (490 мл) при 20~30°C добавляли LiAlD₄ (7,24 г, 1,50 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем реакцию останавливали с помощью D₂O (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Органическую фазу промывали рассолом (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали соединение I (63,0 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 400 МГц δ 8,36 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 14,8, 7,6 Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 6H), 6,67 (dd, J = 12,0, 6,8 Гц, 1H), 5,96 (td, J = 56,0, 4,0 Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 3H). ЖХМС: ИЭР, МС+1 = 525,2.

15 Стадия 2: Получение соединения J

К раствору соединения I (54,0 г, 1,00 экв.) в ДХМ (540 мл) при 0°C порциями добавляли SOCl₂ (18,00 г, 1,50 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду (60,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем реакцию медленно останавливали водным раствором Na₂CO₃ (200 мл, 10%) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали соединение J (55,0 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 400 МГц δ 8,38 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 14,4, 6,8 Гц, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 6,68 (dd, J = 12,0, 6,8 Гц, 1H), 5,97 (td, J = 55,2, 3,2 Гц, 1H), 3,77-3,61 (m, 3H), 3,06-3,05 (m, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 3H). ЖХМС: ИЭР, МС+1 = 543,1.

Стадия 3: Получение соединения L

К раствору соединения J (50,0 г, 1,00 экв.) и соединения K (40,0 г, 1,30 экв.) в ДМА (300 мл) добавляли K_2CO_3 (25,4 г, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Затем реакцию останавливали путем добавления D_2O (500 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл×4), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали соединение L (60,0 г) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 7,29-7,15 (m, 6H), 6,55 (dd, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 6,02 (t, J = 56,0 Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,36 (s, 18H).

Стадия 4: Получение соединения M

Соединение L (30,0 г, 1,00 экв.) смешивали с ДХМ (180 мл) и затем добавляли ТФК (90,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФК и ДХМ. Полученный остаток разбавляли с помощью MeOD (100 мл) и затем выливали в водный раствор Na_2CO_3 (200 мл). Осаждалось твердое вещество, которое собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и сушили в вакууме и получали соединение M (27,0 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР: (DMCO-d, 400 МГц) δ 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 7,40-7,11 (m, 8H), 6,96 (s, 1H), 6,28 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 5,84 (br s, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 4H). ЖХМС: ИЭР, MS+1 = 642,4.

Стадия 5: Получение соединения I-2

К раствору соединения M (27,0 г, неочищенное, 1,00 экв.) в ТГФ (135 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(OH)_2$ (6,00 г, 10,0%) и ТФК (14,4 г, 3,00 экв.). Суспензию дегазировали и трижды продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 20°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток растворяли в EtOH (40,0 мл) и затем по каплям добавляли раствор низш.алкилдикарбоновой кислоты в D_2O

(7,50 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и получали осадок на фильтре. Осадок на фильтре нейтрализовывали с помощью Na₂CO₃ (50,0 мл) и затем фильтровали и получали соединение I-2 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (ДМСО-d, 400 МГц) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,21 (td, J = 55,6, 3,6 Гц, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,12 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 1H). МС (ВПР (времяпролетная масс-спектрометрия), ЭР+ (электрораспыление в режиме положительных ионов)), 552,2495, рассчитано:552,2507 (M+H+).

10 ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

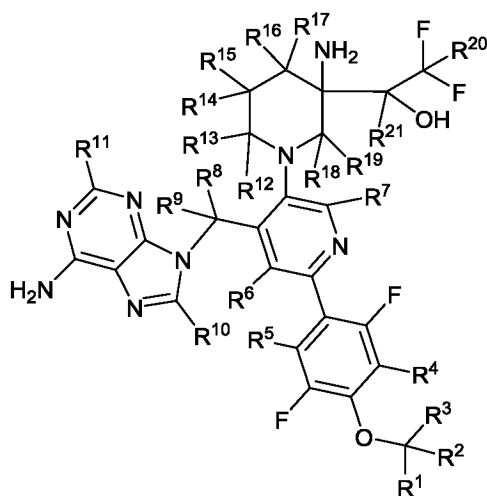
Полное содержание всех патентных документов и научных статей, цитированных в настоящем изобретении, включено в настоящее изобретение в качестве ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

15 Настоящее изобретение можно осуществить в других конкретных формах без отклонения от его сущности и основных особенностей. Поэтому приведенные выше варианты осуществления следует считать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими настоящее изобретение, описанное в настоящей заявке. Таким образом, объем настоящего изобретения
20 определяется прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием, и в объем настоящего изобретения входят все изменения, которые являются эквивалентными содержанию и объему формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, описываемое формулой I:



5

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ независимо обозначают H или Z; и

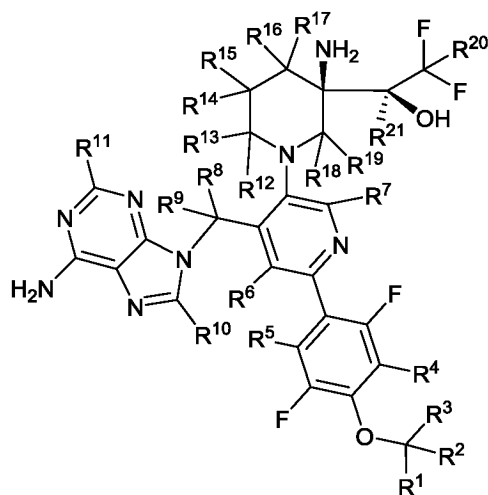
Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%;

при условии, что по меньшей мере один из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ обозначает Z.

2. Соединение по п. 1, где соединением является соединение формулы I.

15

3. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой I-A:



(I-A)

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} независимо обозначают H или Z; и

5 Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%;

при условии, что по меньшей мере один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} обозначает Z.

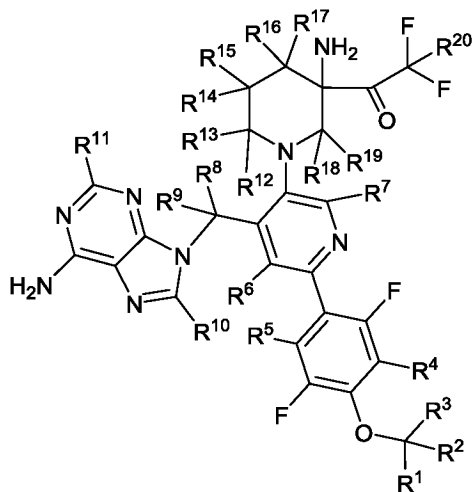
10 4. Соединение по п. 3, где соединением является соединение формулы I-A.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R^{21} обозначает Z.

6. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R^{21} обозначает H.

15

7. Соединение, описываемое формулой II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

20 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} независимо обозначают H или Z; и

Z обозначает H или D, при условии, что содержание дейтерия в Z составляет не менее 75%.

25 8. Соединение по п. 7, где соединением является соединение формулы II.

16. Соединение по любому из п.п. 1-14, где R^8 и R^9 обозначают Н.
17. Соединение по любому из п.п. 1-16, где R^{10} и R^{11} обозначают Н.
- 5 18. Соединение по любому из п.п. 1-17, где R^{12} и R^{13} обозначают Z.
19. Соединение по любому из п.п. 1-17, где R^{12} и R^{13} обозначают Н.
- 10 20. Соединение по любому из п.п. 1-19, где R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} обозначают Н.
21. Соединение по любому из п.п. 1-20, где R^{18} и R^{19} обозначают Z.
22. Соединение по любому из п.п. 1-20, где R^{18} и R^{19} обозначают Н.
- 15 23. Соединение по любому из п.п. 1-22, где R^{20} обозначает Z.
24. Соединение по любому из п.п. 1-22, где R^{20} обозначает Н.
- 20 25. Соединение по любому из п.п. 1-24, где содержание дейтерия в Z составляет не менее 90%.
26. Соединение по любому из п.п. 1-24, где содержание дейтерия в Z составляет не менее 95%.
- 25 27. Соединение по любому из п.п. 1-26, где соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 85%.
- 30 28. Соединение по любому из п.п. 1-26, где соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 90%.
29. Соединение по любому из п.п. 1-26, где соединение обладает энантиомерным избытком, составляющим не менее 95%.

30. Соединение, представленное в таблице 1 или 2, приведенной в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-30 и фармацевтически приемлемый носитель.

10 32. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредуемого содержащим домен SET ядерным белком 2 (NSD2), включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения по любому из п.п. 1-30 в терапевтически эффективном количестве с целью лечения заболевания или патологического состояния.

15 33. Способ по п. 32, где указанное заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак.

34. Способ по п. 32, где указанное заболевание или патологическое состояние, опосредуемое с помощью NSD2, выбрано из числа следующих: солидная опухоль, лейкоз, миелома, лимфома и гипертензия.

20 35. Способ по п. 32, где указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи, рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, печеночно-клеточная карцинома, рак головы и шеи, опухоль оболочки периферического нерва,
25 остеосаркома, множественная миелома, нейробластома, лейкоз, неходжкинская лимфома или легочная артериальная гипертензия.

30 36. Способ по п. 32, где указанным заболеванием или патологическим состоянием, опосредуемым с помощью NSD2, является острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома кожи или лимфома из клеток зоны мантии.

37. Способ по любому из п.п. 32-36, где субъектом является человек.

38. Способ ингибирования активности содержащего домен SET ядерного белка 2 (NSD2), включающий введение NSD2 во взаимодействие с соединением по любому из п.п. 1-30 в эффективном количестве с целью ингибирования активности указанного NSD2.