



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118548** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)

C07D 217/12 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2015 05700**
(22) Дата подання заявки: **20.12.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.02.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/745,485, 61/790,525**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.12.2012, 15.03.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.09.2015, Бюл.№ 18**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.02.2019, Бюл.№ 3**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2013/077235, 20.12.2013**
(72) Винахідник(и):
**Данкан Кеннет В. (US),
Чесворт Річард (US),
Боріак-Шодін Пола Енн (US),
Манчгоф Майкл Джон (US),
Цзінь Лей (US)**

(73) Власник(и):
ЕПІЗАЙМ, ІНК.,
400 Technology Square, 4th Floor,
Cambridge, MA 02139, United States of America (US)
(74) Представник:
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 19.03.2010, Database accession no. RN 1211677-43-8
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 11.03.2010, Database accession no. RN 1208850-42-3
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 16.12.2009, Database accession no. RN 1197943-03-5, 1397564-92-3
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 09.09.2009, Database accession no. RN 181543-32-7
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 20.05.2009, Database accession no. RN 1147700-86-4, 1147642-86-1
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 19.07.2013, Database accession no. RN 1445676-20-9, 1445676-11-8
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 17.07.2013, Database accession no. RN 1444830-50-5, 1444828-93-6, 1444693-38-2, RN 1445163-85-8, 1444874-40-1
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 16.07.2013, Database accession no. RN 1444637-79-9
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 09.06.2013, Database accession no. RN 1436034-24-0
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 11.04.2013, Database accession no. RN 1427932-67-9
REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 02.08.2012, Database accession no. RN 1385797-51-2, 1385797-47-6, 1385614-49-2

UA 118548 C2

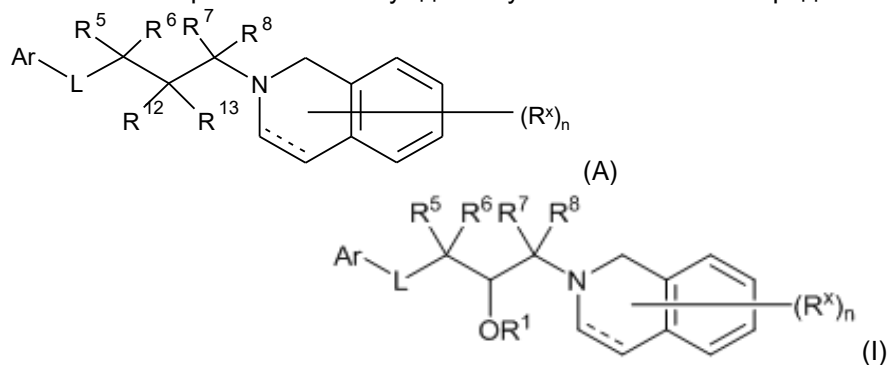
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
 WO 2011/079236 A1 (UNIV OHIO STATE RES FOUND [US]; BAIocchi ROBERT [US]; LI CHENGLONG [US]), 30.06.2011
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 13.08.2012, Database accession no. RN 1390524-87-4, 1390490-16-0, 1390364-38-1
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 12.08.2012, Database accession no. RN 1390262-63-1, 1389804-10-7, 1389608-63-2, RN 1389477-08-0
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 10.08.2012, Database accession no. RN 1389191-79-0, 1389186-88-2
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 12.08.2012, Database accession no. RN 1389150-41-7, 1389143-93-4, 1389138-17-3, RN 1388976-86-0, 1388976-44-0, 1388908-64-2
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 09.08.2012, Database accession no. RN 1388701-97-0, 1388690-94-5, 1388642-81-6, RN 1388576-16-6, 1388555-08-5, 1388432-00-5, 1388397-52-1, 1388369-92-3, 1388367-52-9
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 08.08.2012, Database accession no. RN 1387845-06-8, 1387782-64-0
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 07.08.2012, Database accession no. RN 1387456-55-4, 1387169-74-5, 1387110-73-7, RN 1387108-14-6
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 06.08.2012, Database accession no. RN 1386827-14-0, 1386608-97-4
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 03.08.2012, Database accession no. RN 1386280-12-1, 1386280-07-4, 1386148-41-9, RN 1386010-87-2

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 24.08.2011, Database accession no. RN1322579-97-4
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 23.08.2011, Database accession no. RN 1322145-39-0
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 22.08.2011, Database accession no. RN 1321571-71-4
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 19.08.2011, Database accession no. RN 1320022-45-4, 1320021-13-3
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 18.08.2011, Database accession no. RN 1319342-38-5
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 17.08.2011, Database accession no. RN 1319121-25-9, 1319002-83-9, 1318997-32-8, RN 1318913-98-2, 1318883-46-3
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 16.08.2011, Database accession no. RN 1318644-07-3
 REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 13.05.2010, Database accession no. RN 1222970-06-0

(54) ТЕТРАГІДРО- ТА ДІГІДРОІЗОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ PRMT5 ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

В заявці описано сполуки формули (A), їх фармацевтично прийнятні солі і їх фармацевтичні композиції. Сполуки винаходу є придатними для інгібування активності PRMT5. Також описано способи з використанням сполук для лікування PRMT5-опосередкованих захворювань.



Споріднені заявки

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет згідно з 35 розділом кодексу США (U.S.C.) § 119(e) за попередніми заявками на патент США: серійний номер 61/745,485, поданою 21 грудня 2012, і серійний номер 61/790,525, поданою 15 березня 2013, повний зміст кожної з яких включено тут шляхом посилання.

Рівень техніки

[0002] Епігенетична регуляція експресії генів є важливим біологічним фактором продукування білків і клітинного диференціювання і відіграє важливу патогенетичну роль у ряді захворювань людини.

[0003] Епігенетична регуляція включає в себе спадкові модифікації генетичного матеріалу без зміни його нуклеотидної послідовності. Як правило, епігенетична регуляція викликана селективною і оборотною модифікаціями (наприклад, метилювання) ДНК і білків (наприклад, гістонів), які контролюють конформаційний перехід між транскрипційно активними і неактивними станами хроматину. Цими ковалентними модифікаціями можна керувати з допомогою ферментів, таких як метилтрансферази (наприклад, PRMT5), багато з яких пов'язані з конкретними генетичними змінами, які можуть викликати захворювання у людини.

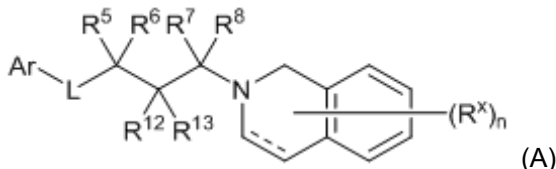
[0004] Пов'язані із захворюваннями хроматин-модифікуючі ферменти, (наприклад, PRMT5), відіграють важливу роль в таких захворюваннях, як проліферативні захворювання, порушення обміну речовин та захворювання крові. Таким чином, існує необхідність у розробці невеликих молекул, які здатні пригнічувати активність PRMT5.

Детальний опис деяких варіантів винаходу

[0005] Аргінін-метилтрансфераза 5 білку (PRMT5) каталізує приєднання двох метильних груп до двох атомів ω -гуанідинового нітрогену аргініну, в результаті чого відбувається ω -NG, N'G симетричне диметилювання аргініну (sDMA) цільового білку. Функції PRMT5 в ядрі, а також у цитоплазмі, і її субстратах включають гістони, сплайсосомні білки, транскрипційні фактори (дивись, наприклад, Sun et al., PNAS (2011), 108:20538-20543). PRMT5 в цілому функціонує як частина молекули білкового комплексу. Незважаючи на те, що білкові комплекси PRMT5 можуть містити різні компоненти, як правило, вони включають в себе білок MEP50 (метилосомний білок 50). Крім того, PRMT5 діє у взаємодії із співфактором SAM (S-аденозилметіонін).

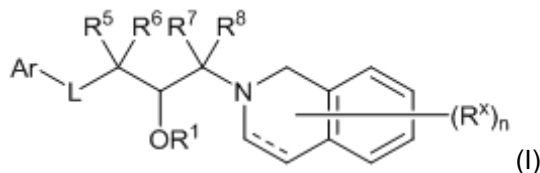
[0006] PRMT5 є привабливим об'єктом для модуляції, враховуючи його роль в регуляції різноманітних біологічних процесів. Було виявлено, що сполуки, описані в цій заявці, і їх фармацевтично прийнятні солі і композиції на їх основі, є придатними як інгібітори PRMT5.

[0007] Такі сполуки мають загальну формулу (A):



або їх фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{12} , R^{13} , n , L і Ar є такими, як визначено в даному описі.

[0008] У деяких варіантах втілення винаходу інгібітори PRMT5 мають загальну формулу (I):



або їх фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L і Ar є такими, як визначено в цьому описі.

[0009] У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються фармацевтичні композиції, які містять описану тут сполуку (наприклад, сполуку формули (A), наприклад, формули (I)) або її фармацевтично прийнятну сіль, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[0010] У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки пригнічують активність PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються способи пригнічення PRMT5, які включають контактування PRMT5 з ефективною кількістю сполуки формули (A), наприклад, формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі. PRMT5 може бути очищеною або сирою, і може бути присутньою в клітині, тканині, або суб'єкті. Таким чином, такі способи включають пригнічення активності PRMT5 як *in vitro*, так і *in vivo*. У деяких варіантах, PRMT5 є PRMT5 дикого типу. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 є надлишково експресованою. У

деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 є мутантом. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 знаходиться в клітині. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 знаходиться в тварині, наприклад, людині. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 знаходиться в суб'єкта, який чутливий до нормальних рівнів активності PRMT5 внаслідок однієї або декількох мутацій, пов'язаних з субстратом PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 знаходиться в суб'єкта, відомого або такого що ідентифікується як такий, що має ненормальну активність PRMT5 (наприклад, надлишкова експресія). У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є селективною щодо PRMT5 в порівнянні з іншими метилтрансферазами. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука щонайменше приблизно 10-кратно селективна, щонайменше приблизно 20-кратно селективна, щонайменше приблизно 30-кратно селективна, щонайменше приблизно 40-кратно селективна, щонайменше приблизно 50-кратно селективна, щонайменше 60-кратно селективна, щонайменше приблизно 70-кратно селективна, щонайменше приблизно 80-кратно селективна, щонайменше приблизно 90-кратно селективна або щонайменше приблизно 100-кратно селективна по відношенню до одної чи декількох інших метилтрансфераз.

[0011] У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються способи зміни експресії генів в клітині, які включають контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули (A), наприклад, формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах втілення винаходу клітина в культурі знаходиться *in vitro*. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться у тварини, наприклад, людини.

[0012] У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються способи зміни транскрипції в клітині, які включають контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули (A), наприклад, формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах втілення винаходу клітина в культурі знаходиться *in vitro*. У деяких варіантах здійснення клітина знаходиться у тварини, наприклад, людини.

[0013] У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються способи лікування PRMT5-опосередкованого захворювання, що включають введення суб'єкту, який страждає PRMT5-опосередкованим захворюванням, ефективною кількістю сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполуки формули (A), наприклад, формули (I)) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5-опосередковане захворювання - це проліферативне захворювання, порушення обміну речовин або захворювання крові. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування раку. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування гематопоетичного раку, раку легень, раку простати, меланоми або раку підшлункової залози. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування гемоглобінопатії. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування серповидно-клітинної анемії. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування діабету або ожиріння. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані сполуки є придатними для лікування запальних і аутоімунних захворювань.

[0014] Сполуки, описані в цій заявці, також можуть бути використані для вивчення PRMT5 в біологічних і патологічних явищах, вивчення внутрішньоклітинних шляхів сигнальної трансдукції, опосередкованих PRMT5, і порівняльної оцінки нових інгібіторів PRMT5.

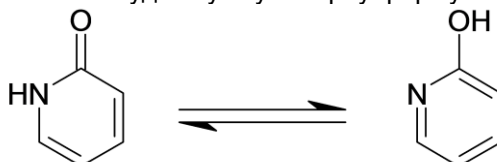
[0015] Дана заявка посилається на різні видані патенти, опубліковані патентні заявки, журнальні статі та інші публікації, які усі включені тут шляхом посилання.

[0016] Визначення специфічних функціональних груп і хімічних термінів описано більш детально нижче. Хімічні елементи ідентифікують відповідно до Періодичної таблиці елементів, версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутрішньої сторони обклашки, і конкретні функціональні групи, як правило, визначаються, як описано там. Крім того, загальні принципи органічної хімії, а також конкретні функціональні фрагменти і їх реакційноздатність описані в Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith та March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; та Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0017] Сполуки, описані в цій заявці, можуть містити один або декілька асиметричних центрів, і таким чином можуть існувати в різних ізомерних формах, наприклад, енантіомери і/або діастереомери. Наприклад, описані тут сполуки можуть бути у вигляді окремого енантіомера, діастереомера або геометричного ізомера, або можуть бути у вигляді суміші стереоізомерів, в тому числі, рацемічної суміші та суміші, збагаченої одним або більше

стереоізомерами. Ізомери можна виділити з суміші з допомогою методів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, у тому числі з допомогою хіральної рідинної хроматографії високого тиску (HPLC) та утворення і кристалізації хіральних солей; або бажані ізомери можуть бути отримані з допомогою асиметричного синтезу. Див., наприклад, Jacques et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); та Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Цей винахід додатково охоплює описані тут сполуки у вигляді окремих ізомерів, по суті вільних від інших ізомерів, а також, альтернативно, у вигляді сумішей різних ізомерів.

[0018] Слід розуміти, що сполуки даного винаходу можуть бути представлені у вигляді різних таутомерів. Слід також розуміти, що коли сполуки мають таутомерні форми, передбачено включення всіх таутомерних форм в обсяг цього винаходу, і найменування будь-якої сполуки, описаної в цій заявці, не виключає будь-яку таутомерну форму.



піридин-2(1H)-он

піридин-2-ол

[0019] Якщо не вказано інше, структури, зображені тут, також включають сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або більше ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають дані структури, за винятком заміни гідрогену дейтерієм або тритієм, заміни ^{19}F на ^{18}F , або заміни карбону на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений карбон, знаходяться в межах обсягу розкриття. Такі сполуки можуть бути використані, наприклад, в якості аналітичних засобів або зондів в біологічних аналізах.

[0020] Термін "аліфатичний", як він використаний тут, включає як насичені, так і ненасичені, неароматичні, з прямим ланцюгом (тобто нерозгалужені), розгалужені, ациклічні і циклічні (тобто, карбоциклічні) вуглеводні. У деяких варіантах втілення винаходу аліфатична група необов'язково заміщена однією або декількома функціональними групами. Як буде зрозуміло будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки, "аліфатичний" передбачає тут алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні і циклоалкенільні групи.

[0021] Якщо використано діапазон значень у списку, він охоплює кожне значення і піддіапазон в межах діапазону. Наприклад, "C₁₋₆ алкіл" охоплює C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ і C₅₋₆-алкіл.

[0022] Термін "алкіл" стосується радикалу з лінійною або розгалуженою насиченою гідрокарбонною групою, що містить від 1 до 20 атомів карбону ("C₁₋₂₀ алкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 10 атомів карбону ("C₁₋₁₀ алкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 9 атомів карбону ("C₁₋₉ алкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 8 атомів карбону ("C₁₋₈ алкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 7 атомів карбону ("C₁₋₇ алкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 6 атомів карбону (C₁₋₆ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 5 атомів карбону (C₁₋₅ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 4 атомів карбону (C₁₋₄ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 3 атомів карбону (C₁₋₃ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 1 до 2 атомів карбону (C₁₋₂ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить 1 атом карбону (C₁ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група містить від 2 до 6 атомів карбону (C₂₋₆ алкіл). Приклади C₁₋₆ алкільних груп включають метил (C₁), етил (C₂), н-пропіл (C₃), ізопропіл (C₃), н-бутил (C₄), трет-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), ізобутил (C₄), н-пентил (C₅), 3-пентаніл (C₅), аміл (C₅), неопентил (C₅), 3-метил-2-бутаніл (C₅), третинний аміл (C₅) і н-гексил (C₆). Додаткові приклади алкільних груп включають н-гептил (C₇), н-октил (C₈) тощо. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку алкільна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений алкіл") або заміщеною ("заміщений алкіл") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група - незаміщений C₁₋₁₀ алкіл (наприклад, -CH₃). У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група - заміщений C₁₋₁₀ алкіл.

[0023] У деяких варіантах втілення винаходу алкільна група заміщена одним або декількома атомами галогену. "Пергалогеналкіл" - заміщена алкільна група, як визначено тут, де всі атоми гідрогену незалежно заміщені галогеном, наприклад, флюором, бромом, хлором або йодом. У

деяких варіантах втілення винаходу алкільний фрагмент має від 1 до 8 атомів карбону ("C₁₋₈ пергалогеналкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільний фрагмент має від 1 до 6 атомів карбону ("C₁₋₆ пергалогеналкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільний фрагмент має від 1 до 4 атомів карбону ("C₁₋₄ пергалогеналкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільний фрагмент має від 1 до 3 атомів карбону ("C₁₋₃ пергалогеналкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкільний фрагмент має від 1 до 2 атомів карбону ("C₁₋₂ пергалогеналкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу всі атоми гідрогену заміщені флюором. У деяких варіантах втілення винаходу всі атоми гідрогену заміщені хлором. Приклади пергалогеналкільних груп включають -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₃CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl тощо.

[0024] Термін "алкеніл" стосується радикалу з нерозгалуженою або розгалуженою гідрокарбоною групою, що містить від 2 до 20 атомів карбону, один або більше карбон-карбонових подвійних зв'язків і не містить потрійних зв'язків ("C₂₋₂₀ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група містить від 2 до 10 атомів карбону ("C₂₋₁₀ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група містить від 2 до 9 атомів карбону ("C₂₋₉ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 8 атомів карбону ("C₂₋₈ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 7 атомів карбону ("C₂₋₇ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 6 атомів карбону ("C₂₋₆ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 5 атомів карбону ("C₂₋₅ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 4 атомів карбону ("C₂₋₄ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має від 2 до 3 атомів карбону ("C₂₋₃ алкеніл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група має 2 атоми карбону ("C₂ алкеніл"). Один або більше подвійних карбон-карбонових зв'язків можуть бути внутрішніми (як в 2-бутенілі) або кінцевими (як в 1-бутенілі). Приклади C₂₋₄ алкенільних груп включають етеніл (C₂), 1-пропеніл (C₃), 2-пропеніл (C₃), 1-бутеніл (C₄), 2-бутеніл (C₄), бутадієніл (C₄) тощо. Приклади C₂₋₆ алкенільних груп включають вищезгадані C₂₋₄ алкенільні групи, а також пентеніл (C₅), пентадієніл (C₅), гексеніл (C₆) тощо. Додаткові приклади алкенілу включають гептеніл (C₇), октеніл (C₈), октатриєніл (C₈) тощо. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку алкенільна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений алкеніл") або заміщеною ("заміщений алкеніл") одним або декількома замісниками. В деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група - незаміщений C₂₋₁₀ алкеніл. У деяких варіантах втілення винаходу алкенільна група - заміщений C₂₋₁₀ алкеніл.

[0025] Термін "алкініл" стосується радикалу з нерозгалуженою або розгалуженою гідрокарбоною групою, що має від 2 до 20 атомів карбону, один або більше потрійних карбон-карбонових зв'язків, і необов'язково один або декілька подвійних зв'язків ("C₂₋₂₀ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 10 атомів карбону ("C₂₋₁₀ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 9 атомів карбону ("C₂₋₉ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 8 атомів карбону ("C₂₋₈ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 7 атомів карбону ("C₂₋₇ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 6 атомів карбону ("C₂₋₆ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 5 атомів карбону ("C₂₋₅ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 4 атомів карбону ("C₂₋₄ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має від 2 до 3 атомів карбону ("C₂₋₃ алкініл"). У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група має 2 атоми карбону ("C₂ алкініл"). Один або більше потрійних карбон-карбонових зв'язків можуть бути внутрішніми (як в 2-бутинілі) або кінцевими (як в 1-бутинілі). Приклади C₂₋₄ алкінільних груп включають етиніл (C₂), 1-пропініл (C₃), 2-пропініл (C₃), 1-бутиніл (C₄), 2-бутиніл (C₄) тощо. Приклади C₂₋₆ алкінільних груп включають вищезгадані C₂₋₄ алкінільні групи, а також пентиніл (C₅), гексиніл (C₆) тощо. Додаткові приклади алкінілу включають гептиніл (C₇), октиніл (C₈) тощо. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку алкінільна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений алкініл") або заміщеною ("заміщений алкініл") одним або декількома замісниками. В деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група - незаміщений C₂₋₁₀ алкініл. У деяких варіантах втілення винаходу алкінільна група - заміщений C₂₋₁₀ алкініл.

[0026] "Карбоцикліл" або "карбоциклічний" стосуються радикалу з неароматичною циклічною гідрокарбоною групою, що має від 3 до 14 атомів карбону в кільці ("C₃₋₁₄ карбоцикліл") і не має гетероатомів в неароматичній кільцевій системі. У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група має від 3 до 10 атомів карбону в кільці ("C₃₋₁₀ карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група має від 3 до 8 атомів карбону в кільці ("C₃₋₈ карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група має від 3 до 6 атомів

карбону в кільці ("C₃₋₆ карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група має від 3 до 6 атомів карбону в кільці ("C₃₋₆ карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група має від 5 до 10 атомів карбону в кільці ("C₅₋₁₀ карбоцикліл"). Приклади C₃₋₆ карбоциклільної групи включають, без обмеження, циклопропіл (C₃), циклопропеніл (C₃), циклобутил (C₄), циклобутеніл (C₄), циклопентил (C₅), циклопентеніл (C₅), циклогексил (C₆), циклогексеніл (C₆), циклогексадієніл (C₆) тощо. Приклади C₃₋₈ карбоциклільних груп включають, без обмеження, вищезазначені C₃₋₆ карбоциклільні групи, а також циклогептил (C₇), циклогептеніл (C₇), циклогептадієніл (C₇), циклогептатриєніл (C₇), циклооктил (C₈), циклооктеніл (C₈), біцикло[2.2.1]гептаніл (C₇), біцикло[2.2.2]октаніл (C₈) тощо. Приклади C₃₋₁₀ карбоциклільних груп включають, без обмеження, вищезазначені C₃₋₈ карбоциклільні групи, а також циклононіл (C₉), циклононеніл (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценіл (C₁₀), октагідро-1H-інденіл (C₉), декагідронафталеніл (C₁₀), спіро [4.5]деканіл (C₁₀) тощо. Як ілюструють вищенаведені приклади, в деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група є або моноциклічною ("моноциклічний карбоцикліл"), або є конденсованою, містковою або спіро-конденсованою кільцевою системою, такою як біциклічна система ("біциклічний карбоцикліл") і може бути насиченою або може бути частково ненасиченою. "Карбоцикліл" також включає кільцеві системи, в яких карбоциклільне кільце, як визначено вище, конденсоване з одним або декількома арильними або гетероарильними групами, де точка приєднання знаходиться на карбоциклільному кільці, і в таких випадках, кількість атомів карбону продовжує позначати кількість атомів карбону в карбоциклічній системі. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку карбоциклільна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений карбоцикліл") або заміщеною ("заміщений карбоцикліл") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група - незаміщений C₃₋₁₀ карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу карбоциклільна група - заміщений C₃₋₁₀ карбоцикліл.

[0027] У деяких варіантах втілення винаходу "карбоцикліл" - моноциклічна насичена карбоциклільна група, що має від 3 до 14 атомів карбону в кільці ("C₃₋₁₄ циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група має від 3 до 10 атомів карбону в кільці ("C₃₋₁₀ циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група має від 3 до 8 атомів карбону в кільці ("C₃₋₈ циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група має від 3 до 6 атомів карбону в кільці ("C₃₋₆ циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група має від 5 до 6 атомів карбону в кільці ("C₅₋₆ циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група має від 5 до 10 атомів карбону в кільці ("C₅₋₁₀ циклоалкіл"). Приклади C₅₋₆ циклоалкільних груп включають циклопентил (C₅) і циклогексил (C₆). Приклади C₃₋₆ циклоалкільних груп включають вищезазначені C₅₋₆ циклоалкільні групи, а також циклопропіл (C₃) і циклобутил (C₄). Приклади C₃₋₈ циклоалкільних груп включають вищезазначені C₃₋₆ циклоалкільні групи, а також циклогептил (C₇) і циклооктил (C₈). У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку циклоалкільна група є незалежно незаміщеною ("незаміщений циклоалкіл") або заміщеною ("заміщений циклоалкіл") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група - незаміщений C₃₋₁₀ циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкільна група - заміщений C₃₋₁₀ циклоалкіл.

[0028] Термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" стосується радикалу з 3- до 14-членною неароматичною кільцевою системою, що має атоми карбону в кільці і від 1 до 4 кільцевих гетероатома, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру ("3-14-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероцикліл або гетероциклічний стосується радикалу з 3-10-членною неароматичною кільцевою системою, що має атоми карбону в кільці і 1-4 гетероатома в кільці, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру ("3-10 членний гетероцикліл"). У гетероциклільних групах, що містять один або більше атомів нітрогену, точкою приєднання може бути атом карбону або нітрогену, як дозволяє валентність. Гетероциклільна група може бути або моноциклічною ("моноциклічний гетероцикліл"), або конденсованою, містковою або спіро-конденсованою кільцевою системою, такою як біциклічна система ("біциклічний гетероцикліл"), і може бути насиченою або може бути частково ненасиченою. Гетероциклільні кільцеві біциклічні системи можуть включати один або декілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероцикліл" включає також кільцеві системи, в яких гетероциклільне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або декількома карбоциклільними групами, де точка приєднання знаходиться або на карбоциклільному або на гетероциклільному кільці, або кільцеві системи, де гетероциклільне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або більше арильною або гетероарильною групами, де точка приєднання знаходиться на гетероциклільному кільці, і в

таких випадках, кількість членів кільця продовжує позначати кількість членів кільця в гетероцикліній кільцевій системі. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку гетероциклі є незалежно необов'язково заміщеним, наприклад, незаміщеним ("незаміщений гетероциклі") або заміщеним ("заміщений гетероциклі") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклільна група - незаміщений 3-10-членний гетероциклі. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклільна група - заміщений 3-10-членний гетероциклі.

[0029] У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклільна група - 5-10-членна неароматична кільцева система з атомами карбону в кільці і 1-4 гетероатомами в кільці, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру ("5-10 членний гетероциклі"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклільна група - 5-8 членна неароматична кільцева система з атомами карбону в кільці і 1-4 гетероатомами, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру ("5-8-членний гетероциклі"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклільна група є 5-6 членною неароматичною кільцевою системою з атомами карбону в кільці і 1-4 гетероатомами, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру ("5-6-членний гетероциклі"). У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероциклі має 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероциклі має 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероциклі має один гетероатом в кільці, вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру.

[0030] Приклади 3-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, азирдинілі, оксиранілі і тіоренілі. Приклади 4-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, азетидинілі, оксетанілі, тіетанілі. Приклади 5-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, тетрагідрофуранілі, дигідрофуранілі, тетрагідротіофенілі, дигідротіофенілі, піролідинілі, дигідропіролілі і піролілі-2,5-діоні. Приклади 5-членних гетероциклільних груп, що містять два гетероатоми, включають, без обмеження, діоксоланілі, оксасульфуранілі, дисульфуранілі і оксазолідин-2-оні. Приклади 5-членних гетероциклільних груп, що містять три гетероатоми, включають, без обмеження, триазолінілі, оксадіазолінілі і тіадіазолінілі. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, піперидинілі, тетрагідропіранілі, дигідропіридинілі і тіанілі. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, що містять два гетероатоми, включають, без обмеження, піперазинілі, морфолінілі, дитіанілі і діоксанілі. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, що містять три гетероатоми, включають, без обмеження, триазинанілі, оксадіазинанілі, тіадіазинанілі, оксатіазинанілі і діоксазинанілі. Приклади 7-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, азапанілі, оксепанілі і тіепанілі. Приклади 8-членних гетероциклільних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, азоканілі, оксеканілі і тіоканілі. Приклади 5-членних гетероциклільних груп, конденсованих з C_6 арильним кільцем (також мають назву тут 5,6-біциклічне гетероциклічне кільце) включають, без обмеження, індолінілі, ізоіндолінілі, дигідробензофуранілі, дигідробензотієнілі, бензоксазолінонілі тощо. Приклади 6-членних гетероциклільних груп, конденсованих з арильним кільцем (також мають назву тут 6,6-біциклічне гетероциклічне кільце) включають, без обмеження, тетрагідрохінолінілі, тетрагідроізохінолінілі тощо.

[0031] Термін "арил" стосується радикалу з моноциклічною або поліциклічною (наприклад, біциклічною або трициклічною) $4n+2$ ароматичною кільцевою системою (наприклад, що мають 6, 10 або 14 п електронів спільних в циклічній групі), що має 6-14 атомів карбону в кільці і не має гетероатомів в ароматичній кільцевій системі (" C_{6-14} арил"). У деяких варіантах втілення винаходу арильна група має шість атомів карбону в кільці (" C_6 арил", наприклад, фенілі). У деяких варіантах втілення винаходу арильна група має десять атомів карбону в кільці (" C_{10} арил"; наприклад, нафтил, такий як 1-нафтил і 2-нафтил). У деяких варіантах втілення винаходу арильна група має чотирнадцять кільцевих атомів карбону (" C_{14} арил", наприклад, антрацилі). "Арил" також включає кільцеві системи, в яких арильне кільце, як визначено вище, конденсоване з одним або декількома карбоциклільними або гетероциклільними групами, де радикал або точка приєднання знаходяться на арильному кільці, і в таких випадках, кількість атомів карбону продовжує позначати кількість атомів карбону в арильній кільцевій системі. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку арильна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений арил") або заміщеною ("заміщений арил") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу

арильна група - незаміщений C_{6-14} арил. У деяких варіантах втілення винаходу арильна група - заміщений C_{6-14} арил.

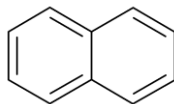
[0032] Термін "гетероарил" стосується радикалу з 5-14-членною моноциклічною або поліциклічною (наприклад, біциклічною або трициклічною) $4n+2$ ароматичною кільцевою системою (наприклад, що мають 6 або 10 п електронів спільних в циклічному масиві), що мають атоми карбону в кільці і 1-4 кільцевих гетероатома в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-14-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероарил стосується радикалу з 5-10-членною моноциклічною або біциклічною $4n+2$ ароматичною кільцевою системою, яка має атоми карбону в кільці і 1-4 гетероатома в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-10-членний гетероарил"). У гетероарильних груп, що містять один або більше атомів нітрогену, точкою приєднання може бути атом карбону або нітрогену, як дозволяє валентність. Гетероарильні біциклічні системи можуть включати один або кілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероарил" включає кільцеві системи, де гетероарильне кільце, як визначено вище, конденсоване з однією або декількома карбоциклічними або гетероциклічними групами, де точка приєднання знаходиться на гетероарильному кільці, і в таких випадках, кількість членів в кільці продовжує нумерацію кількості членів кільця в гетероарильній системі. "Гетероарил" також включає кільцеві системи, в яких гетероарильне кільце, як визначено вище, конденсоване з одним або декількома арильними групами, де місцем приєднання є або арильне або гетероарильне кільце, і в таких випадках, кількість членів кільця продовжує нумерацію членів кільця в конденсованій (арил/гетероарил) кільцевій системі. Біциклічні гетероарильні групи, в яких одне з кілець не містить гетероатома (наприклад, індоліл, хінолініл, карбазоліл тощо), точку приєднання можуть мати на будь-якому кільці, наприклад, на кільці з гетероатомом (наприклад, 2-індоліл) або кільці, яке не містить гетероатом (наприклад, 5-індоліл).

[0033] У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - 5-14-членна ароматична кільцева система, яка має кільцеві атоми карбону і 1-4 гетероатоми в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-14-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - 5-10-членна ароматична кільцева система, яка має кільцеві атоми карбону і 1-4 гетероатома в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-10-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - 5-8-членна ароматична кільцева система, яка має кільцеві атоми карбону і 1-4 гетероатом в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-8-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - 5-6-членна ароматична кільцева система, яка має кільцеві атоми карбону і 1-4 гетероатоми в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору ("5-6-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероарил має 1-3 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з нітрогену, оксигену і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероарил має 1-2 кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з нітрогену, оксигену і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу 5-6-членний гетероарил має 1 гетероатом в кільці, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу в кожному випадку гетероарильна група є незалежно необов'язково заміщеною, наприклад, незаміщеною ("незаміщений гетероарил") або заміщеною ("заміщений гетероарил") одним або декількома замісниками. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - незаміщений 5-14-членний гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарильна група - заміщений 5-14-членний гетероарил.

[0034] Приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, піроліл, фураніл і тіофеніл. Приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять два гетероатоми, включають, без обмеження, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл і ізотіазоліл. Приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять три гетероатоми, включають, без обмеження, триазоліл, оксадіазол і тіадіазол. Приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять чотири гетероатома, включають, без обмеження, тетразоліл. Приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, піридиніл. Приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять два гетероатоми, включають, без обмеження, піридазиніл, піримідиніл і піразиніл. Приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять три або чотири гетероатома, включають, без обмеження, триазиніл і тетразиніл, відповідно. Приклади 7-членних гетероарильних груп, що містять один гетероатом, включають, без обмеження, азепиніл, оксепиніл і тієпиніл. Приклади 5,6-

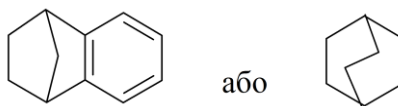
біциклических гетероарильних груп включають, без обмеження, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, бензофураніл, бензоізофураніл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, індолізиніл і пуриніл. Приклади 6,6-біциклических гетероарильних груп включають, без обмеження, нафтирідиніл, птеридиніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хіноксалініл, фталазиніл і хіназолініл.

[0035] Терміни "конденсований" або "орто-конденсований" використовуються тут взаємозамінно і стосується двох кілець, які мають спільними два атоми і один зв'язок, наприклад,

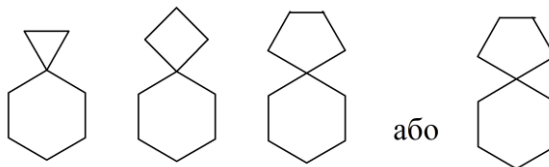


нафталін

[0036] "Містковий" стосується циклічної системи, яка містить (1) головний містковий атом або групу атомів, які з'єднують дві або більше несуміжних позицій в тому ж кільці; або (2) головний містковий атом або групу атомів, які з'єднують дві або більше позицій різних кілець кільцевої системи, і, таким чином, не утворюють орто-конденсованого кільця, наприклад,



[0037] "Спіро" або "спіро-конденсований" стосується групи атомів, які з'єднані з тим же атомом карбоциклическої або гетероциклическої кільцевої системи (гемінальне прикріплення), тим самим утворюючи кільце, наприклад,



Спіро-конденсація на головному містковому атомі також передбачається.

[0038] "Частково ненасичений" стосується групи, яка включає щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок. Термін "частково ненасичений" охоплює кільця, що містять декілька сайтів ненасиченості, але не призначені, щоб включати ароматичні групи (наприклад, арильні або гетероарильні групи), як визначено в цьому описі. Крім того, "насичений" стосується групи, яка не містить подвійний або потрійний зв'язок, тобто, містить всі прості зв'язки.

[0039] У деяких варіантах втілення винаходу аліфатичні, алкільні, алкенільні, алкінільні, карбоциклическі, гетероциклическі, арильні і гетероарильні групи, як визначено тут, є необов'язково заміщеними (наприклад, "заміщена" або "незаміщена" аліфатична, "заміщена" або "незаміщена" алкільна, "заміщена" або "незаміщена" алкенільна, "заміщена" або "незаміщена" алкінільна, "заміщена" або "незаміщена" карбоциклическа, "заміщена" або "незаміщена" гетероциклическа, "заміщена" або "незаміщена" арильна або "заміщена" або "незаміщена" гетероарильна група). Загалом, термін "заміщений", передуює йому термін "необов'язково" чи ні, означає, що принаймні один гідроген, присутній на групі (наприклад, атомі карбону або нітрогену) замінюється придатним замісником, наприклад, замісником, який при заміщенні призводить до стабільної сполуки, наприклад, сполуки, яка самовільно не зазнає перетворення, такого як перегрупування, циклізація, відщеплення чи іншої реакції. Якщо не вказано інше, "заміщена" група містить замісник в одному або більше заміщених позиціях групи, і коли більше ніж одне положення в будь-якій даній структурі є заміщеним, замісник є одним і тим самим або різними в кожному положенні. Термін "заміщений" передбачає заміщення усіма можливими замісниками органічних сполук, у тому числі будь-яким замісником, описаним тут, що призводить до утворення стабільної сполуки. Цей винахід передбачає будь-які і всі такі комбінації, щоб отримати стабільну сполуку. Для цілей даного опису, гетероатоми, такі як нітроген, можуть містити замісники гідрогену та/або будь-які придатні замісники, описані в цій заявці, які задовольняють валентності гетероатомів і призводять до утворення стабільної сполуки.

[0040] Приклади замісників атому карбону включають, але не обмежуються ними, галоген, –CN, –NO₂, –N₃, –SO₂H, –SO₃H, –OH, –OR^{aa}, –ON(R^{bb})₂, –N(R^{bb})₂, –N(R^{bb})₃⁺X[–], –N(OR^{cc})R^{bb}, –SH, –SR^{aa}, –SSR^{cc}, –C(=O)R^{aa}, –CO₂H, –CHO, –C(OR^{cc})₂, –CO₂R^{aa}, –OC(=O)R^{aa}, –

$C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{1-10} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

або два гемінальні атоми гідрогену на атомі карбону замінено групою $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ або $=NOR^{cc}$;

в кожному випадку R^{aa} , незалежно, вибраний з C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{aa} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

в кожному випадку R^{bb} є незалежно вибраним з гідрогену, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{bb} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

в кожному випадку R^{cc} є незалежно вибраним з гідрогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{cc} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

в кожному випадку R^{dd} є незалежно вибраним з галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ; або два гемінальні замісники R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

в кожному випадку R^{ee} є незалежно вибраним з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу, 3-10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ;

в кожному випадку R^{ff} є незалежно вибраним з гідрогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} пергалогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, або дві групи R^{ff} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ;

в кожному випадку R^{gg} є незалежно гідрогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-ON(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкіл) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкіл) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкіл) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкіл)(C_{1-6} алкіл), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкіл), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкіл, $-SS(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-N(C_{1-6}$ алкіл) $C(=O)(C_{1-6}$ алкіл), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкіл, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкіл), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$

алкіл)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₆ алкіл), -SO₂N(C₁₋₆ алкіл)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ алкіл, -SO₂OC₁₋₆ алкіл, -OSO₂C₁₋₆ алкіл, -SOC₁₋₆ алкіл, -Si(C₁₋₆ алкіл)₃, -OSi(C₁₋₆ алкіл)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ алкіл)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ алкіл), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ алкіл), -C(=S)SC₁₋₆ алкіл, -SC(=S)SC₁₋₆ алкіл, -P(=O)₂(C₁₋₆ алкіл), -P(=O)(C₁₋₆ алкіл)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ алкіл)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ алкіл)₂, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ пергалогеналкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₃₋₁₀ карбоцикліл, C₆₋₁₀ арил, 3-10-членний гетероцикліл, 5-10-членний гетероарил, або два гемінальні замісники R^{gg} можуть бути з'єднані з утворенням =O або =S; де X⁻ є протиіоном.

[0041] "Протиіон" або "аніонний протиіон" — негативно заряджена група, зв'язана з катіонною четвертинною аміногрупою, щоб підтримувати електронну нейтральність. Приклади протиіонів включають іони галогенідів (наприклад, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, сульфонат-іони (наприклад, метансульфонат, трифлюорметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталін-2-сульфонат, нафталін-1-сульфонова кислота-5-сульфонат, етан-1-сульфонова кислота-2-сульфонат тощо), та карбоксилат-іони (наприклад, ацетат, етаноат, пропаноат, бензоат, гліцерат, лактат, тартрат, гліколят тощо).

[0042] "Гало" або "галоген" стосуються флюору (флюор, -F), хлору (хлор, -Cl), бром (бром, -Br) або йоду (йод, -I).

[0043] Атоми нітрогену можуть бути заміщеними або незаміщеними, як дозволяє валентність, і включають первинні, вторинні, третинні і четвертинні атоми нітрогену. Приклади замісників атому нітрогену включають, але не обмежуються ними, гідроген, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ алкіл, C₁₋₁₀ пергалогеналкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₃₋₁₀ карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C₆₋₁₄ арил і 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc}, приєднані до атома нітрогену, з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd}, і де R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} і R^{dd} є такими, як визначено вище.

[0044] У деяких варіантах втілення винаходу замісник, присутній на атомі нітрогену, є захисною групою нітрогену (також має назву амінозахисна група). Захисні групи нітрогену включають, але не обмежуються ними, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀ алкіл (наприклад, аралкіл, гетероаралкіл), C₁₋₁₀ пергалогеналкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₃₋₁₀ карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C₆₋₁₄ арил і 5-14-членний гетероарил, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd}, і де R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd} є такими, як визначено вище. Захисні групи нітрогену добре відомі в рівні техніки і включають такі групи, що детально описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene і PGM Wuts, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, включеному тут шляхом посилання.

[0045] Амідні захисні групи нітрогену (наприклад, -C(=O)R^{aa}) включають, але не обмежуються ними, формамід, ацетамід, хлорацетамід, трихлорацетамід, трифлюорацетамід, фенолацетамід, 3-фенілпропанамід, піколінамід, 3-піридилкарбоксамід, похідне N-бензоїлфенілланілу, бензамід, п-фенілбензамід, о-нітрофенілацетамід, о-нітрофеноксиацетамід, ацетоацетамід, (N'-дитіобензилоксацил аміно)ацетамід, 3-(п-гідроксифеніл)пропанамід, 3-(о-нітрофеніл)пропанамід, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)пропанамід, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанамід, 4-хлоробутанамід, 3-метил-3-нітробутанамід, о-нітроцинамід, N-ацетилметіонін, о-нітробензамід і о-(бензоїлоксиметил) бензамід.

[0046] Карбаматні захисні групи нітрогену (наприклад, -C(=O)OR^{aa}) включають, але не обмежуються ними, метилкарбамат, етилкарбамат, 9-флуоренілметил карбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренілметил карбамат, 9-(2,7-дибром)-флуореніл карбамат, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метил карбамат (DBD-Fmoc), 4-метоксифенацил карбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлоретил карбамат (Troc), 2-триметилсилілетил карбамат (Teoc), 2-фенілетил карбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилетил карбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галоетил карбамат, 1,1-диметил-2,2-диброметил карбамат (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил карбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-біфеніліл)етил карбамат (Broc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетил карбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- і 4'-піридил)етил карбамат (Pyoc), 2-(N, N-дициклогексилкарбок самідо)етил карбамат, трет-бутил карбамат (BOC), 1-адамантил карбамат (Adoc), вініл карбамат (Voc), алліл карбамат (Alloc), 1-ізопропілалліл карбамат (Ipaoc), циннаміл карбамат (Coc), 4-нітроциннаміл карбамат (Noc), 8-хіноліл карбамат, N-гідроксипіперидиніл карбамат, алкілдитіо карбамат, бензил карбамат (Cbz), п-метоксибензил карбамат (Moz), п-нітробензил карбамат, п-бромбензил карбамат, п-хлорбензил карбамат, 2,4-дихлорбензил

карбамат, 4-метилсульфінілбензил карбамат (MsZ), 9-антриметил карбамат, дифенілметил карбамат, 2-метилтіоетил карбамат, 2-метилсульфонілетил карбамат, 2-(п-толуолсульфоніл)етил карбамат, [2-(1,3-дитіаніл)]метил карбамат (Dmoc), 4-метилтіофеніл карбамат (Mtrc), 2,4-диметилтіофеніл карбамат (Bmrc), 2-фосфоніоетил карбамат (Peoc), 2-трифенілфосфоніоізопропіл карбамат (Prcoc), 1,1-диметил-2-ціаноетил карбамат, м-хлор-п-ацилоксибензил карбамат, п-(дигідроксиборил)бензил карбамат, 5-бензізоксазолілметил карбамат, 2-(трифлюорметил)-6-хромонілметил карбамат (Tscoc), м-нітрофеніл карбамат, 3,5-диметоксибензил карбамат, о-нітробензил карбамат, 3,4-диметокси-6-нітробензил карбамат, феніл-(о-нітрофеніл)метил карбамат, трет-аміл карбамат, S-бензил тіокарбамат, п-ціанобензил карбамат, циклобутил карбамат, циклогексил карбамат, циклопентил карбамат, циклопропілметил карбамат, п-децилоксибензил карбамат, 2,2-диметоксіацилвініл карбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензил карбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропіл карбамат, 1,1-диметилпропініл карбамат, ди(2-піридил)метил карбамат, 2-фуранілметил карбамат, 2-йодетил карбамат, ізобориніл карбамат, ізобутил карбамат, ізонікотиніл карбамат, п-(п'-метоксибенілазо)бензил карбамат, 1-метилциклобутил карбамат, 1-метилциклогексил карбамат, 1-метил-1-циклопропілметил карбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етил карбамат, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл)етил карбамат, 1-метил-1-фенілетил карбамат, 1-метил-1-(4-піридил)етил карбамат, феніл карбамат, п-(фенілазо)бензил карбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфеніл карбамат, 4-(триметиламмонію)бензил карбамат, і 2,4,6-триметилбензил карбамат.

[0047] Сульфонамідні захисні групи нітрогену (наприклад, $-S(=O)_2R^{aa}$) включають, але не обмежуються ними, п-толуолсульфонамід (Ts), бензолсульфонамід, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамід (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамід (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mte), 4-метоксибензолсульфонамід (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамід (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамід (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамід (Pmc), метансульфонамід (Ms), β -триметилсилілетансульфонамід (SES), 9-антраценсульфонамід, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамід (DNMBS), бензилсульфонамід, трифлюорметилсульфонамід і фенацилсульфонамід.

[0048] Інші захисні групи нітрогену включають, але не обмежуються ними, фенотіазиніл-(10)-ацильну похідну, N'-п-толуолсульфоніламіноацильну похідну, N'-феніламініотіоацильну похідну, N-бензоїлфенілаланільну похідну, N-ацетилметіонінову похідну, 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он, N-фталімід, N-дитіасукцинімід (Dts), N-2,3-дифенілмалеїмід, N-2,5-диметилпірол, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилілаза циклопентану (STABASE), 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-дифеніл-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридон, N-метиламін, N-аліламін, N-[2-(триметилсиліл)етоксі]метиламін (SEM), N-3-ацетоксипропіламін, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін, четвертинні амонієві солі, N-бензиламін, N-ди(4-метоксифеніл)метиламін, N-5-дибензосубериламін, N-трифенілметиламін (Tr), N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін (MMTr), N-9-фенілфлюореніламін (PhF), N-2,7-дихлор-9-флюоренілметиленамін, N-фероценілметиламіно (Fcm), N-2-піколіламіно N'-оксид, N-1,1-диметилтіометиленамін, N-бензиліденамін, N-п-метоксибензиліденамін, N-дифенілметиленамін, N-[(2-піридил) мезитил]метиленамін, N-(N',N'-диметиламінометиленамін), N, N'-ізопропілідендіамін, N-п-нітробензиліденамін, N-саліциліденамін, N-5-хлоросаліциліденамін, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметиленамін, N-циклогексиліденамін, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін, похідне N-борану, похідне N-дифенілборинової кислоти, N-[феніл(пентаацилхром або вольфрам)ацил]амін, N-хелат міді, N-хелат цинку, N-нітроамін, N-нітрозоамін, аміну N-оксид, дифенілфосфінамід (Dpp), диметилтіофосфінамід (Mpt), дифенілтіофосфінамід (Ppt), діалкіл фосфорамідати, дифеніл фосфорамідати, бензолсульфенамід, о-нітробензолсульфенамід (Nps), 2,4-динітро бензолсульфенамід, пентахлоробензолсульфенамід, 2-нітро-4-метоксибензолсульфе намід, трифенілметилсульфенамід і 3-нітропіридинсульфенамід (Npys).

[0049] У деяких варіантах втілення винаходу замісник, присутній на атомі кисню, є захисною групою кисню (також має назву захисна група гідроксилу). Захисні групи кисню включають, але не обмежуються ними, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, і $-P(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} є такими, як визначено вище. Захисні групи кисню добре відомі в рівні техніки і включають ті групи, які детально описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene і PGM Wuts, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, включеної тут шляхом посилання.

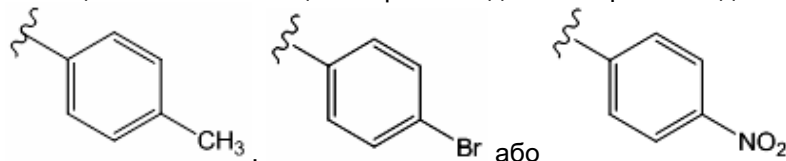
[0050] Приклади захисних груп кисню включають, але не обмежуються ними, метил, метоксилметил (MOM), метилтіометил (MTM), трет-бутилтіометил,

(фенілдиметилсиліл)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокс)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил (POM), силлоксиметил, 2-метоксіетоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс-(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEMOR), 5 тетрагідропіраніл (THP), 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл (MTHP), 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіранілу S, S-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперідин-4-іл (CTMP), 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл, 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретоксі)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксіетил, 1-метил-1-бензилокси-2-флюоретил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, п-хлорфеніл, п-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-галобензил, 2,6-дихлорбензил, п-ціанобензил, п-фенілбензил, 2-піколіл, 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-оксид, дифенілметил, п, п'-динітробензгідрил, 5-дибензосуберіл, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, п-метоксифенілдифенілметил, ди(п-метоксифеніл)фенілметил, три(п-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилокси)феніл дифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноілокси феніл) метил, 4,4',4"-трис(бензоілокси)феніл)метил, 3-(імідазол-1-іл)біс(4,4"-диметокси феніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антріл, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антріл, 1,3-бензодисульфур-ан-2-іл, бензізотіазоліл S,S-діоксид, триметилсиліл (TMS), триетилсиліл (TES), триізопропілсиліл (TIPS), диметилізопропілсиліл (IPDMS), діетилізопропілсиліл (DEIPS), диметилтексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиліл (TBDPS), трибензилсиліл, три-п-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл (DPMS), трет-бутилметоксифенілсиліл (TBMPS), форміат, бензоілформіат, ацетат, хлорацетат, 25 дихлорацетат, трихлорацетат, трифлюорацетат, метоксіацетат, трифенілметоксіацетат, феноксіацетат, п-хлорфеноксіацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат (левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат (левуліноілдитіоацетат), півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезітоат), трет-бутил карбонат (BOC), алкіл метил карбонат, 9-флуоренілметил карбонат (Fmoc), алкіл етилкарбонат, 30 алкіл 2,2,2-трихлоретил карбонат (Troc), 2-(триметилсиліл)етил карбонат (TMSEC), 2-(фенілсульфоніл)етил карбонат (Psec), 2-(трифенілфосфоніо)етил карбонат (Peoc), алкіл ізобутил карбонат, алкіл вініл карбонат алкіл аліл карбонат, алкіл п-нітрофеніл карбонат, алкіл бензил карбонат, алкіл п-метоксибензил карбонат, 3,4-диметоксибензил алкіл карбонат, алкіл о-нітробензил карбонат, алкіл п-нітробензил карбонат, алкіл S-бензил тіокарбонат, 4-етокси-1-нафтил карбонат, метил дитіокарбонат, 2-іодбензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензолсульфонат, 2-(метилтіометоксі)етил, 40 4-(метилтіометоксі)бутират, 2-(метилтіометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксіацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіацетат, хлордифеніл ацетат, ізобутират, моносукциноат, (E)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксіацил)бензоат, нафтоат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, алкіл N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфінотіоїлхлорид, алкіл-2,4-динітрофенілсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат і тозилат (Ts).

[0051] У деяких варіантах втілення винаходу замісник, присутній на атомі сульфуру, є захисною групою сульфуру (також має назву захисна група тіолу). Захисні групи сульфуру включають, але не обмежуються ними, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, і $-P(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} є такими, як визначено вище. Захисні групи сульфуру добре відомі в рівні техніки і включають ті, що детально описані в Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene і PGM Wuts, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, включеної тут шляхом посилання.

[0052] В цьому описі, "відхідна група" або "LG", це термін, відомий в рівні техніки, і стосується фрагмента молекули, який відходить з парою електронів при гетеролітичному розриві зв'язку, де фрагмент молекули - це аніон або нейтральна молекула. Дивись, наприклад, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502). Приклади відповідних відхідних груп включають, але не обмежуються ними, галогеніди (наприклад, хлорид, бромід або йодид), алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, алкансульфоніл окси, аренсульфонілокси, алкілкарбонілокси (наприклад, ацетокси), арилкарбонілокси, арилокси, метокси, N,O-диметилгідроксиламіно, піксил, галогенформіати, $-NO_2$, триалкіламмонієві і арилйодонієві солі. У деяких варіантах втілення винаходу відхідна група є складним ефіром сульфонової кислоти. В 60 деяких варіантах, складний ефір сульфонової кислоти включає формулу $-OSO_2R^{LG1}$, R^{LG1}

- 5 вибраний з групи, що включає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арилалкіл, і необов'язково заміщений гетерарилалкіл. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} - заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} - метил. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} - $-CF_3$. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} - заміщений або незаміщений арил. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} - заміщений або незаміщений феніл. У деяких варіантах здійснення R^{LG1} -:



- 10 [0053] В деяких варіантах втілення винаходу відхідною групою є толуолсульфонат (тозилат, Ts), метансульфонат (мезилат, Ms), п-бромбензолсульфоніл (брозилат, Bs) або трифлюорметансульфонат (трифлат, Tf). У деяких випадках, відхідною групою є брозилат (п-бромбензолсульфоніл). У деяких випадках, відхідною групою є нозилат (2-нітробензолсульфоніл). У деяких варіантах втілення винаходу відхідною групою є сульфонат-вмісна група. У деяких варіантах втілення винаходу відхідною групою є тозилатна група. Відхідною групою може бути також фосфіноксид (наприклад, утворений в ході реакції Міцунобу) або внутрішня відхідна група, така як епоксид або циклічний сульфат.

- 15 [0054] Ці та інші приклади замісників більш детально описані в Детальному описі, Прикладах і Формулі винаходу. Даний винахід не передбачає обмежуватися якимось чином наведеним вище списком замісників.

- 20 [0055] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які є, в рамках медичної оцінки, придатними для використання в контакт з тканинами людини та інших тварин без надмірної токсичності, роздратування, алергічної реакції і т. п., і сумірні з розумним співвідношенням користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, Berge et al. детально описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтично прийнятні солі описаних тут сполук включають ті, які отримані з відповідних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногруп, утворені взаємодією з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або з допомогою інших методів, застосовуваних у даній галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідріодид, 2-гідроксі-етансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат солі тощо. Солі, отримані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію і $N^+(C_{1-4}$ алкільні) солі. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. Крім того, фармацевтично прийнятні солі включають, за необхідності, четвертинні солі.

- 45 [0056] Термін "суб'єкт", щодо якого передбачено введення, включає, але не обмежується цим, людей (наприклад, чоловіка або жінку будь-якого віку, наприклад, дитячого суб'єкта (наприклад, немовля, дитину, підлітка) або дорослого суб'єкта (наприклад, молодих дорослих, середнього віку дорослих чи старших дорослих)) та/або інші нелюдські тварини, наприклад, ссавців, крім людини (наприклад, примати (наприклад, макак, макак-резус); комерційно важливі ссавці, такі як велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, коти та/або собаки, птахи (наприклад, комерційно важливі птахи, такі як кури, качки, гуси та/або індички), гризуни (наприклад, щури та/або миші), рептилії, амфібії і риби. У деяких варіантах втілення винаходу тварина, яка не належить до людського роду, є ссавцем. Така тварина може бути чоловічої або жіночої статі на будь-якій стадії розвитку. Така тварина може бути трансгенною твариною.

- 55 [0057] Терміни "патологічний стан", "захворювання" і "розлад" використовуються тут взаємозамінно.

[0058] "Лікувати", "лікування", "обробка" охоплюють дію, яка відбувається в той час, як суб'єкт страждає від захворювання, яка зменшує тяжкість захворювання або гальмує або уповільнює прогресування захворювання ("терапевтичне лікування"). "Лікувати", "лікування", "обробка" також охоплюють дію, яка відбувається до того, як суб'єкт починає страждати від захворювання, і яка гальмує або зменшує тяжкість захворювання ("профілактичне лікування").

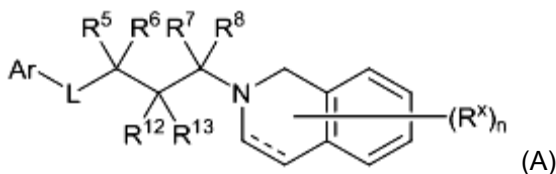
[0059] Термін "ефективна кількість" сполуки стосується кількості, достатньої, щоб викликати бажану біологічну реакцію, наприклад, лікування захворювання. Як буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, ефективні кількості сполуки, описаної в даному документі, можуть змінюватися в залежності від таких факторів, як бажаний біологічний результат, фармакокінетика сполуки, захворювання, що підлягає лікуванню, спосіб введення і вік і стан здоров'я суб'єкта. Ефективна кількість охоплює терапевтичне і профілактичне лікування.

[0060] Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню, щоб забезпечити терапевтичну користь у лікуванні захворювання або для відстрочення або зведення до мінімуму одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в комбінації з іншими видами терапії, що забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні захворювання. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка покращує загальну терапію, знижує або уникає симптомів або причин захворювання або підсилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного агента.

[0061] "Профілактично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для запобігання захворювання або одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням, або запобігання його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в комбінації з іншими агентами, яка забезпечує профілактичну користь в профілактиці захворювання. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка покращує загальну профілактику або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

[0062] В цьому описі термін "метилтрансфераза" представляє клас ферментів трансферази, які здатні переносити метильну групу з молекули-донора до молекули акцептора, наприклад, амінокислотний залишок білкової або нуклеїнової основи молекули ДНК. Метилтрансферази зазвичай використовують реакційну метильну групу, зв'язану з сіркою в S-аденозил метіоніні (SAM), в якості метильного донора. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут метилтрансферази є метилтрансферазами білку. У деяких варіантах втілення винаходу описані тут метилтрансферази є гістон-метилтрансферазами. Гістон-метилтрансферази (HMT) являють собою гістон-модифікуючі ферменти (у тому числі гістон-лізин N-метилтрансфераза і гістон-аргінін N-метил-трансфераза), які каталізують перенесення однієї або більше метильних груп до залишків лізину і аргініну гістонових білків. У деяких варіантах втілення винаходу описана тут метилтрансфераза є гістон-аргінін N-метилтрансферазою.

[0063] Як в загальному описано вище, запропоновані тут сполуки є придатними в якості інгібіторів PRMT5. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується сполуки формули (A):



або її фармацевтично прийнятної солі,

в якій:

----- - одинарний або подвійний зв'язок;

R¹² - гідроген, галоген або необов'язково заміщений C₁₋₃алкіл;

R¹³ - гідроген, галоген, необов'язково заміщений C₁₋₃алкіл, -NR^{A1}RA^{A2} або -OR¹;

RA¹ і RA² кожен незалежно - гідроген, необов'язково заміщений C₁₋₃алкіл, необов'язково заміщений ацил або захисна група нітрогену, або RA¹ і RA², взяті разом з проміжним атомом нітрогену, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне гетероциклічне кільце,

R¹ - гідроген, R² або -C(O)R², де R² - необов'язково заміщений C₁₋₆ алкіл;

L - -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O- або -OC(O)N(R)-; кожен R незалежно - гідроген або необов'язково заміщена C₁₋₆ аліфатична група;

Ar - моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, оксигену і сульфуру, де Ar заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність; або

Ag - моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність;

кожен R^y незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, -NO₂, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)SR^A, -C(O)N(R^B)₂, -C(O)N(R^B)N(R^B)₂, -OC(O)R^A, -OC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)R^A, -NR^BC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)₂, -NR^BC(O)OR^A, -SC(O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NNR^B)R^A, -C(=NOR^A)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(O)R^A, -OS(O)₂R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, або -SO₂N(R^B)₂;

кожен R^A незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу;

кожен R^B незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, або дві групи R^B, взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце,

R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ незалежно являють собою гідроген, галоген або необов'язково заміщену аліфатичну групу;

кожен R^x незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, -ORⁱ і -N(Rⁿ)₂;

Rⁱ - гідроген або необов'язково заміщена аліфатична група;

кожен Rⁿ незалежно - гідроген або необов'язково заміщена аліфатична група, або два Rⁿ, взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють гетероциклічне кільце; і

n - 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, як дозволяє валентність.

[0064] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані сполуки знаходяться у вигляді вільної основи. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані сполуки знаходяться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, як правило, визначеної в описі. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою сполукою є її гідрохлоридна сіль. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою сполукою є її тартратна сіль. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою сполукою є її монотартратна сіль. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою сполукою є її бітартратна сіль.

[0065] У деяких варіантах втілення винаходу карбон, приєднаний до R¹², має (S)-стереохімію. У деяких варіантах втілення винаходу карбон, приєднаний до R¹², має (R)-стереохімію. У деяких варіантах втілення винаходу карбон, приєднаний до R¹³, має (S)-стереохімію. У деяких варіантах втілення винаходу карбон, приєднаний до R¹³, має (R)-стереохімію.

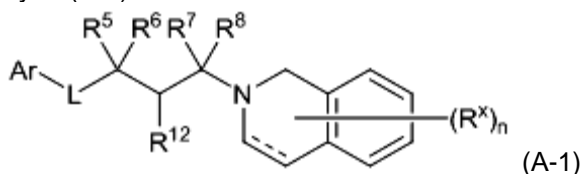
[0066] Як правило, вказаний вище R¹² - гідроген, галоген або необов'язково заміщений C₁₋₃ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - необов'язково заміщений C₁₋₃ алкіл, наприклад, необов'язково заміщений галогеном. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - необов'язково заміщений C₁алкіл, наприклад, метил або трифлюорметил. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - необов'язково заміщений C₂алкіл, наприклад, етил. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - необов'язково заміщений C₃-алкіл, наприклад, пропіл. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - флюор, за умови, що R¹³ не означає -OR¹. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - хлор, за умови, що R¹³ не означає -OR¹. У деяких варіантах здійснення R¹² - бром, за умови, що R¹³ не означає -OR¹. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - йод, за умови, що R¹³ не означає -OR¹.

[0067] Як правило, вказаний вище R¹³ - гідроген, галоген, необов'язково заміщений C₁₋₃ алкіл, -NR^{A1}R^{A2} або -OR¹. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - гідроген. В деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - необов'язково заміщений C₁₋₃ алкіл, наприклад, необов'язково заміщений галогеном. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - необов'язково заміщений C₁алкіл, наприклад, метил або трифлюорметил. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - необов'язково заміщений C₂алкіл, наприклад, етил. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - необов'язково заміщений C₃-алкіл, наприклад, пропіл. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - хлор. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - бром. У деяких варіантах втілення винаходу R¹³ - йод.

[0068] У деяких варіантах втілення винаходу R¹² і R¹³ обидва - необов'язково заміщений C₁₋₃ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R¹² - галоген, наприклад флюор, бром, хлор або

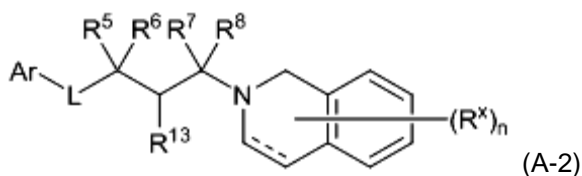
йод, за умови, що R^{13} не означає $-OR^1$. У деяких варіантах втілення винаходу R^{13} - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} і R^{13} обидва - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод, і R^{13} - необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл і R^{13} - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод. У деяких варіантах втілення винаходу R^{13} - $-OR^1$. У деяких варіантах здійснення R^{12} - необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл, і R^{13} - $-OR^1$. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - гідроген, і R^{13} - $-OR^1$. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - гідроген, і R^{13} являє необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл і R^{13} - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод, і R^{13} - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^{12} - гідроген, і R^{13} - галоген, наприклад, флюор, бром, хлор або йод.

[0069] Наприклад, у деяких варіантах формули (A), в якій R^{13} - гідроген, даний винахід передбачає сполуку формули (A-1):



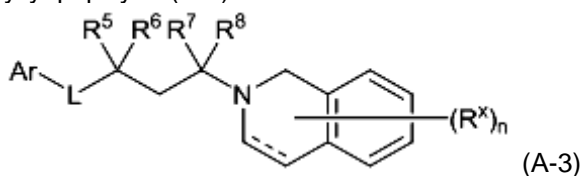
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{12} , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0070] У деяких варіантах формули (A), в якій R^{12} - гідроген, даний винахід передбачає сполуку формули (A-2):



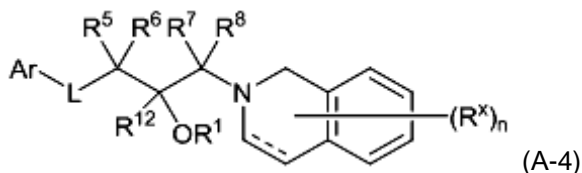
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{13} , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0071] У деяких варіантах формули (A), в якій R^{12} і R^{13} обидва являють собою гідроген, даний винахід передбачає сполуку формули (A-3):



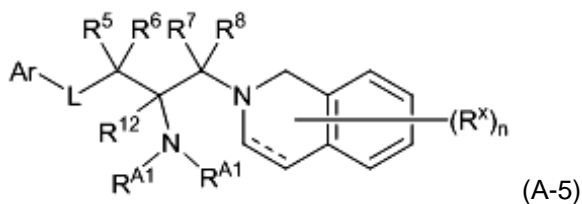
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0072] У деяких варіантах формули (A), в якій R^{13} - $-OR^1$, даний винахід передбачає сполуку формули (A-4):



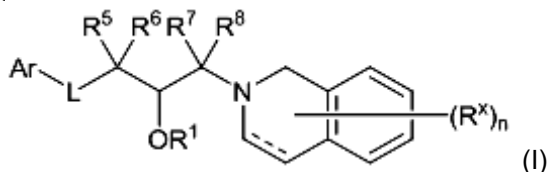
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{12} , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0073] У деяких варіантах формули (A), в якій R^{13} - $-OR^1$, даний винахід передбачає сполуку формули (A-5):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , R^{12} , R^{A1} , R^{A2} , n , L і Ar є такими, як описано тут.

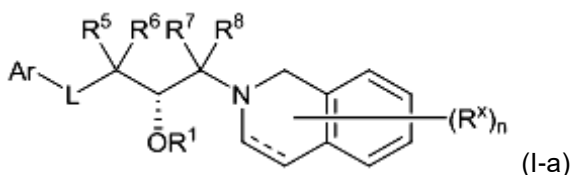
[0074] У деяких варіантах формули (A), в якій R^{12} - гідроген і R^{13} - $-OR^1$, даний винахід передбачає сполуку формули (I):



5

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

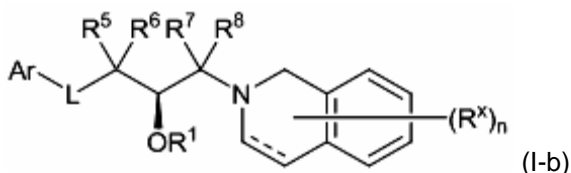
[0075] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I-a):



10

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

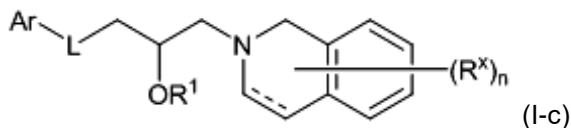
[0076] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I-b):



15

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

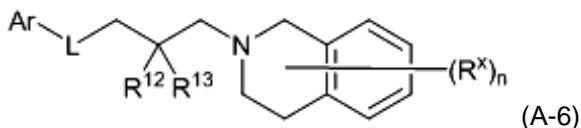
[0077] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I-c):



20

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

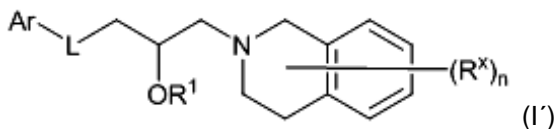
[0078] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-6):



25

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , R^{12} , R^{13} , n , L і Ar є такими, як описано тут.

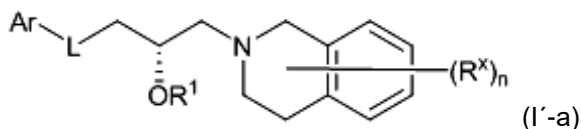
[0079] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I'):



30

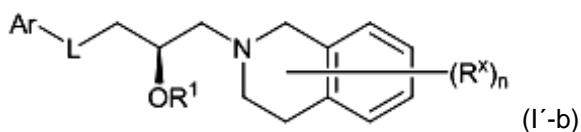
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0080] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I'-a):



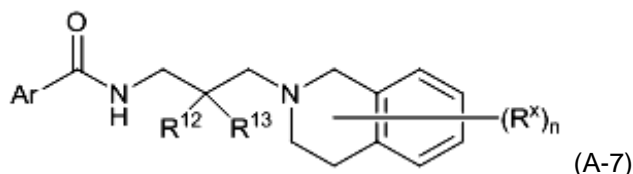
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

[0081] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (I'-b):



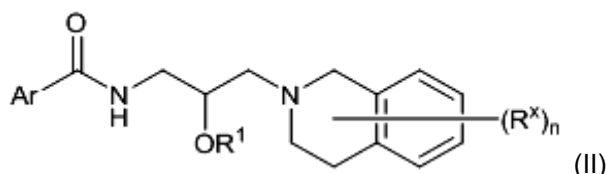
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n , L і Ar є такими, як описано тут.

5 [0082] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-7):



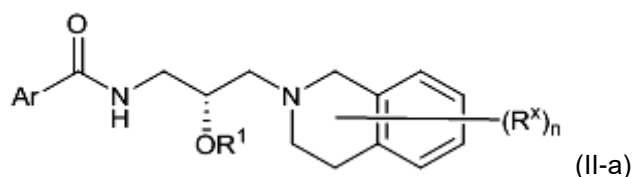
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^x , R^{12} , R^{13} , n і Ar є такими, як описано тут.

10 [0083] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (II):



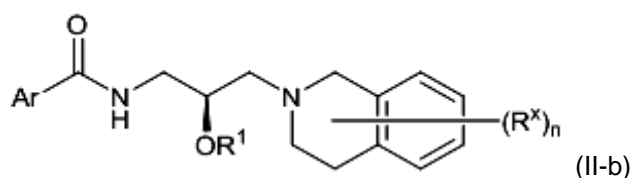
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n і Ar є такими, як описано тут.

[0084] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (II-a):



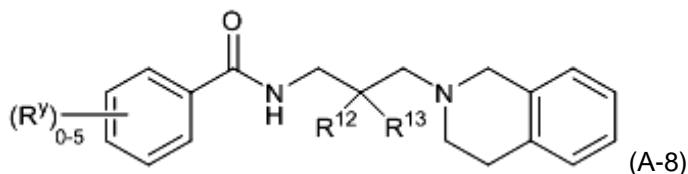
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n і Ar є такими, як описано тут.

15 [0085] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (II-b):



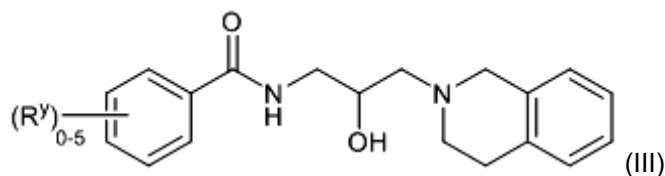
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 , R^x , n і Ar є такими, як описано тут.

20 [0086] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-8):



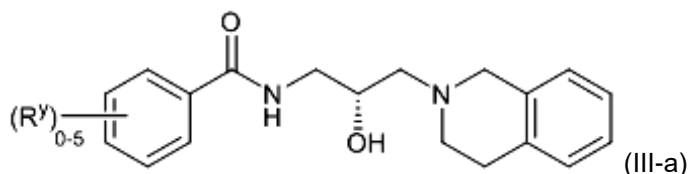
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

25 [0087] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (III):



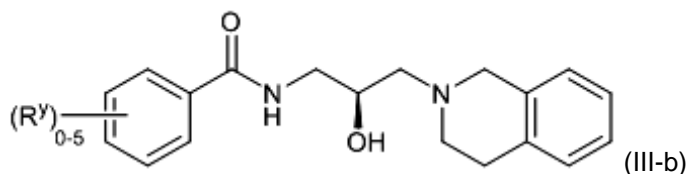
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[0088] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (III-a):



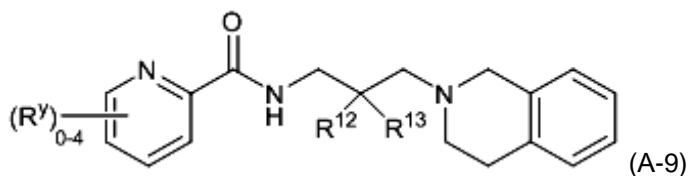
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

5 [0089] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (III-b):



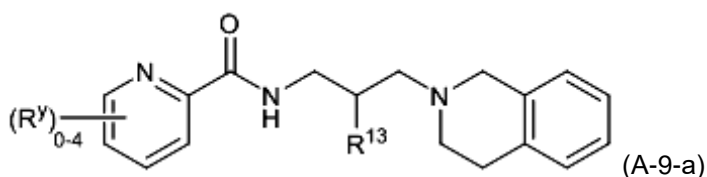
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

10 [0090] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-9):



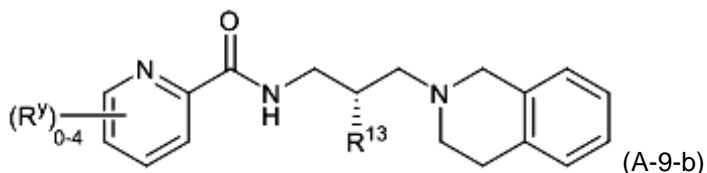
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[0091] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-9-a):



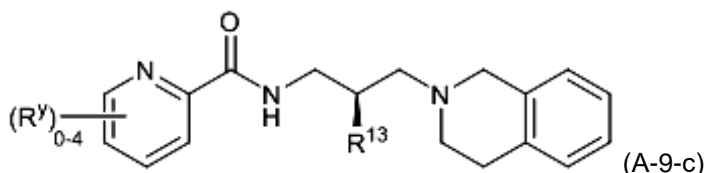
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[0092] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-9-b):



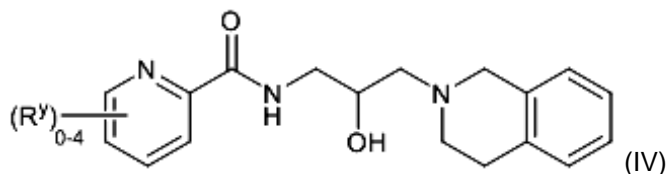
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

20 [0093] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (A-9-c):



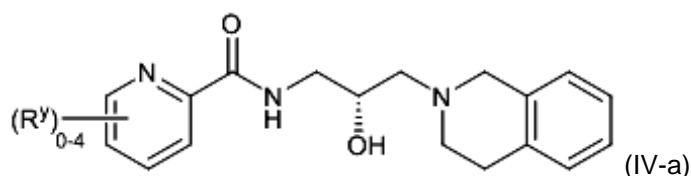
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

25 [0094] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IV):



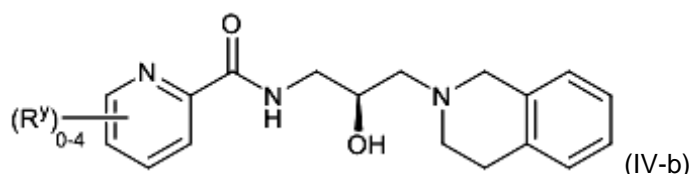
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[0095] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IV-a):



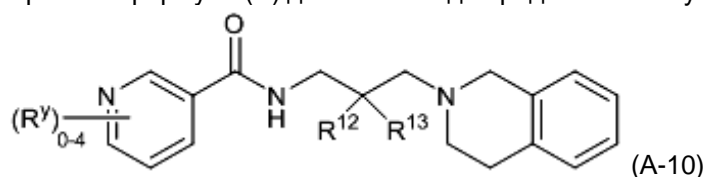
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

5 [0096] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IV-b):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

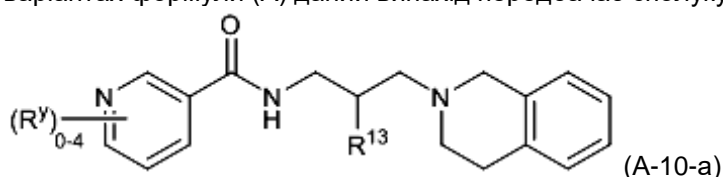
[0097] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-10):



10

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

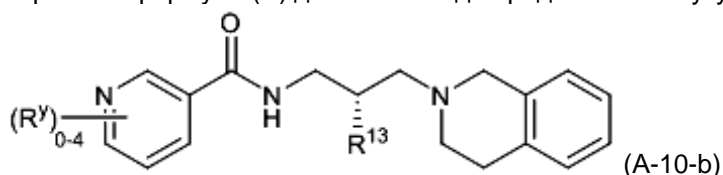
[0098] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-10-a):



15

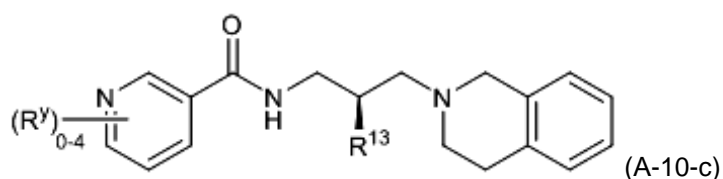
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[0099] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-10-b):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

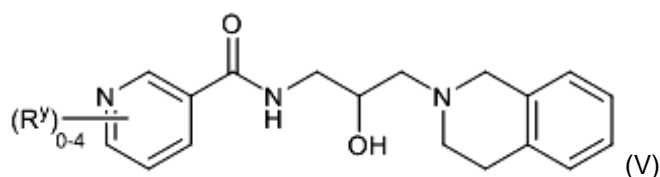
[00100] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-10-c):



20

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

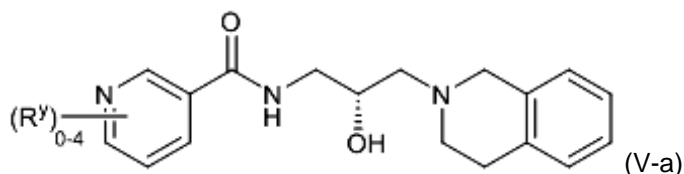
[00101] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (V):



25

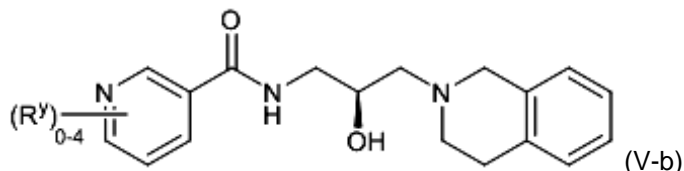
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00102] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (V-a):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

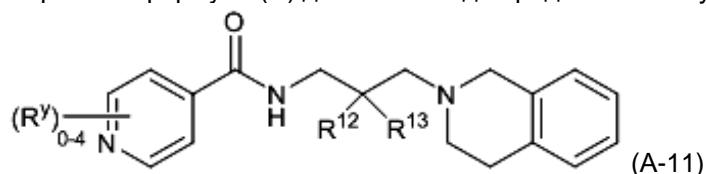
[00103] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (V-b):



5

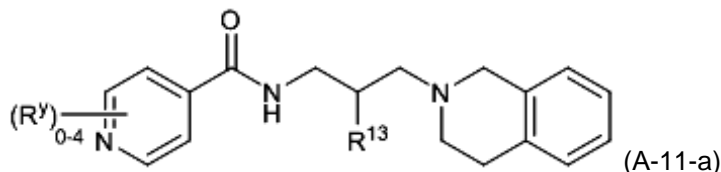
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00104] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-11):



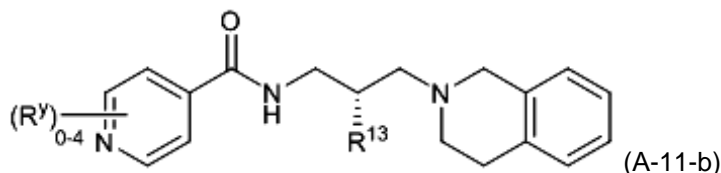
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

10 [00105] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-11-a):



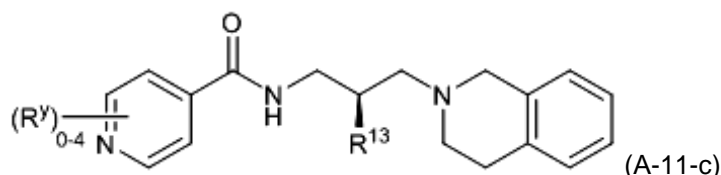
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

15 [00106] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-11-b):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

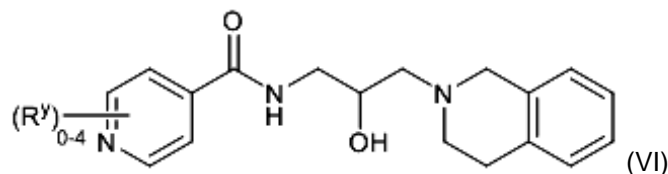
[00107] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-11-c):



20

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

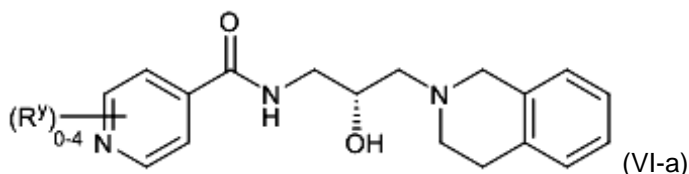
[00108] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VI):



25

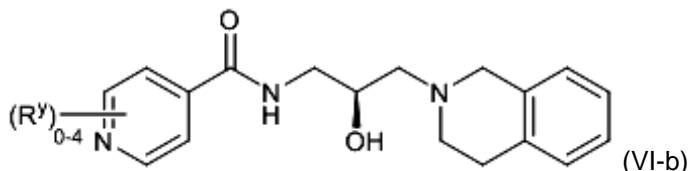
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00109] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VI-a):



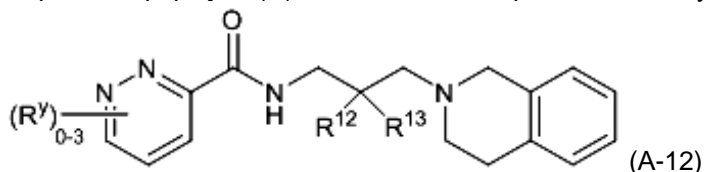
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00110] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VI-b):



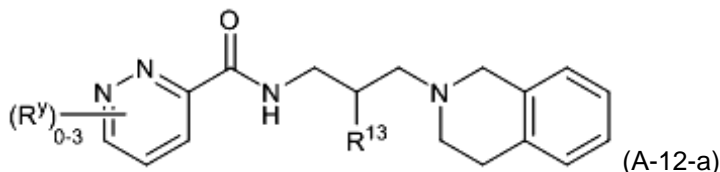
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00111] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-12):



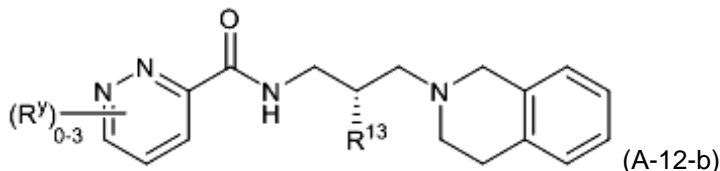
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^y є таким, як описано тут.

[00112] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-12-a):



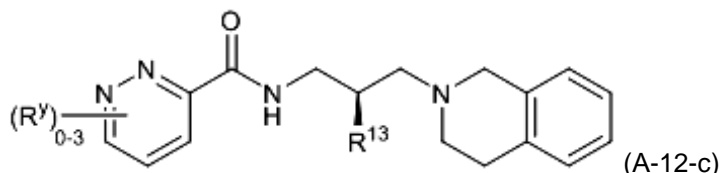
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00113] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-12-b):



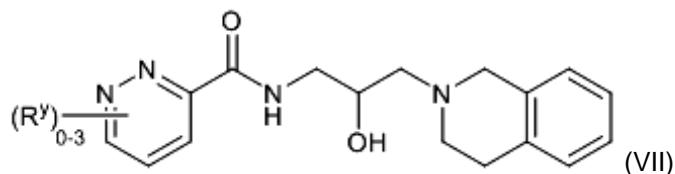
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00114] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-12-c):



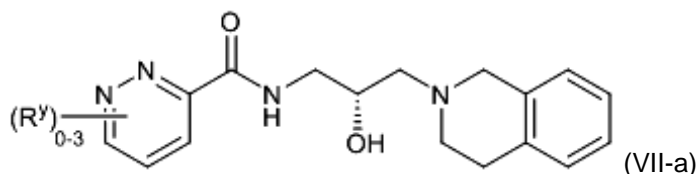
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00115] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VII):



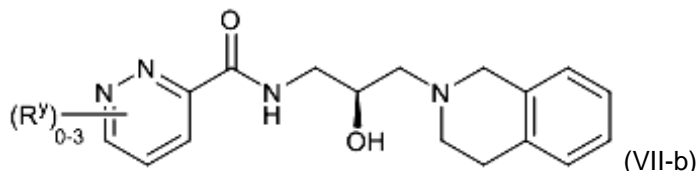
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00116] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VII-a):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

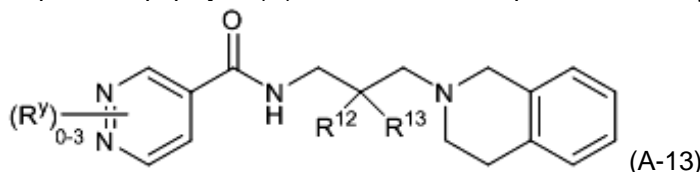
[00117] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VII-b):



5

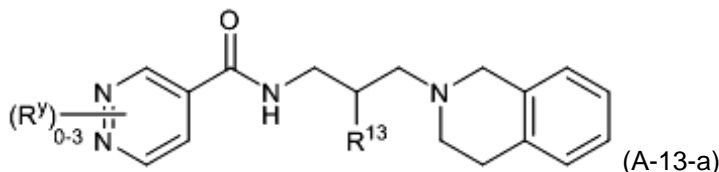
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00118] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-13):



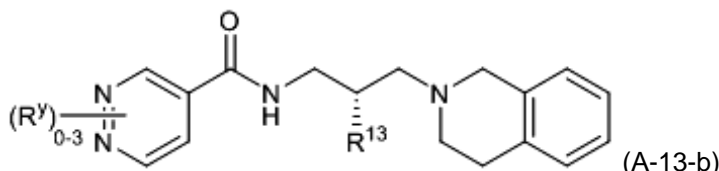
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

10 [00119] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-13-a):



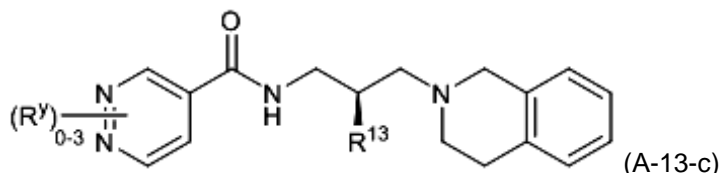
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

15 [00120] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-13-b):



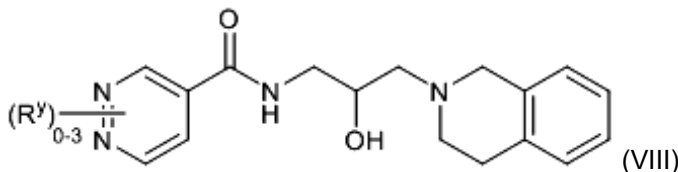
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00121] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-13-c):



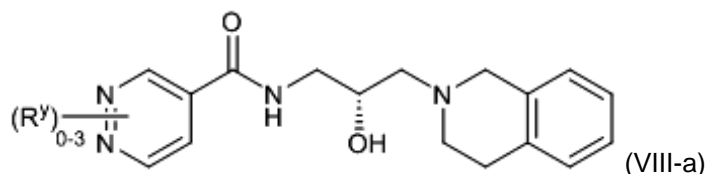
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

20 [00122] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VIII):



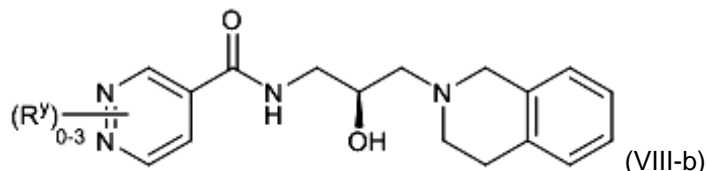
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

25 [00123] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VIII-a):



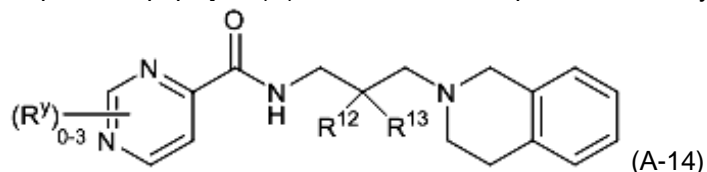
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00124] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (VIII-b):



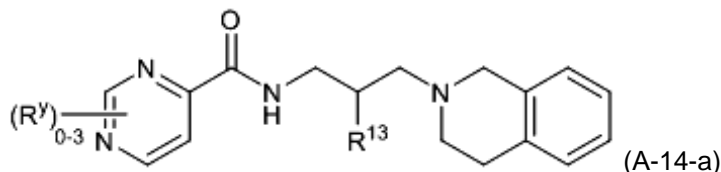
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00125] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-14):



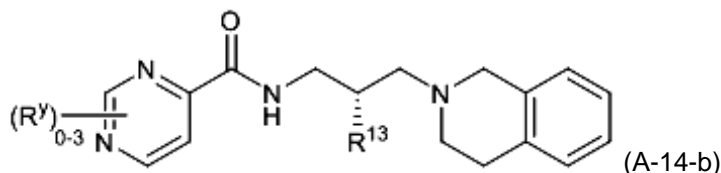
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00126] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-14-a):



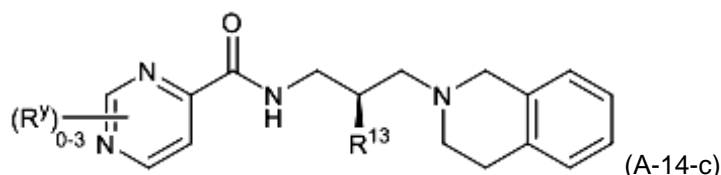
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00127] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-14-b):



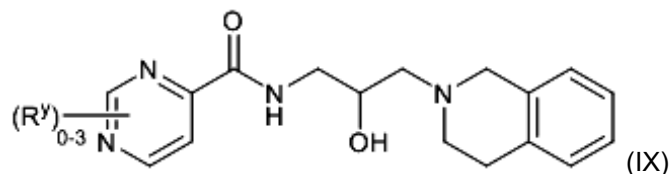
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00128] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-14-c):



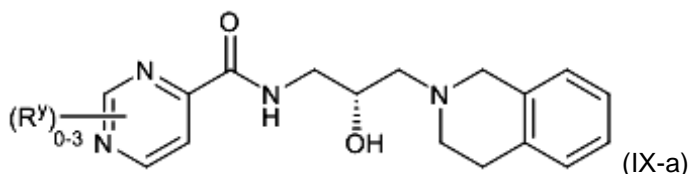
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00129] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IX):



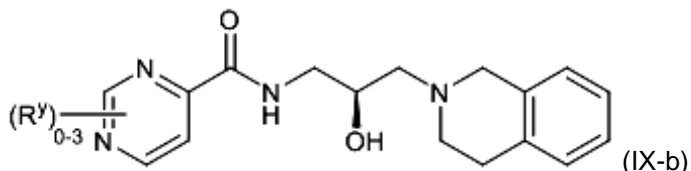
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00130] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IX-a):



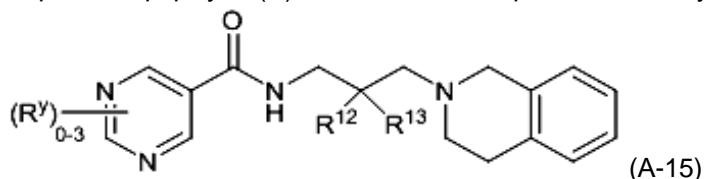
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00131] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (IX-b):



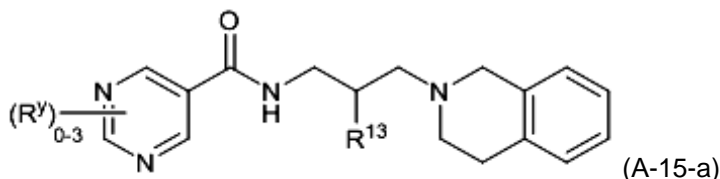
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00132] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-15):



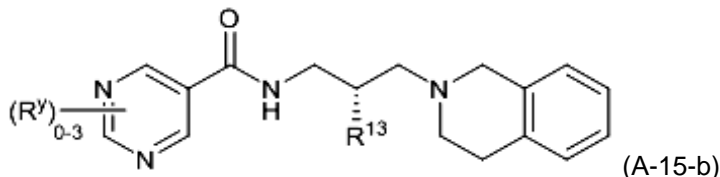
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^y є таким, як описано тут.

[00133] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-15-a):



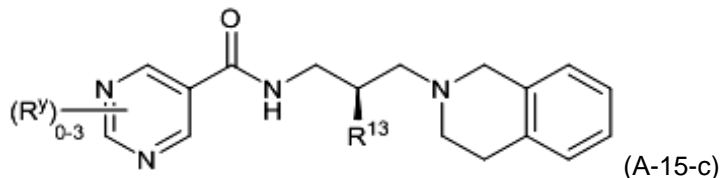
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00134] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-15-b):



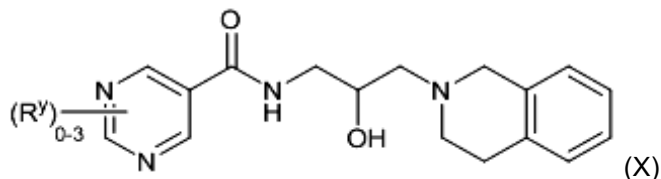
або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00135] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-15-c):



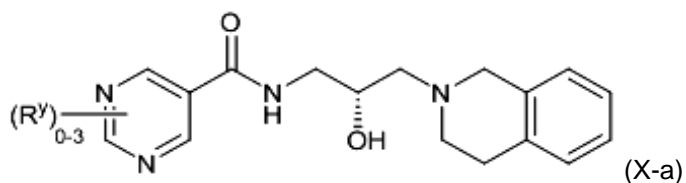
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00136] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (X):



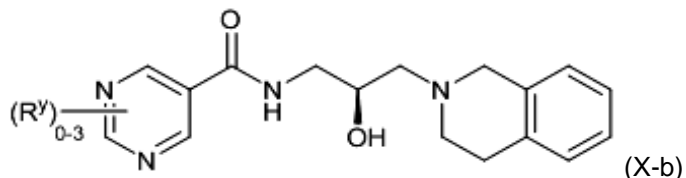
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00137] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (X-a):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

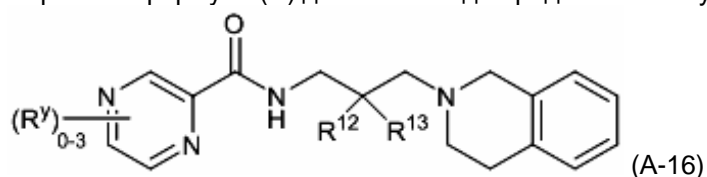
[00138] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (X-b):



5

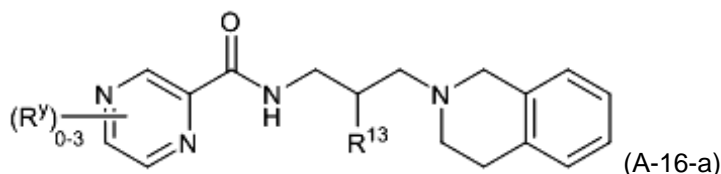
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00139] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-16):



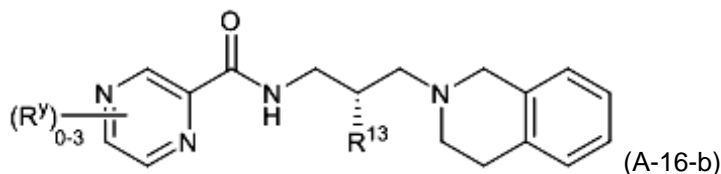
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

10 [00140] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-16-a):



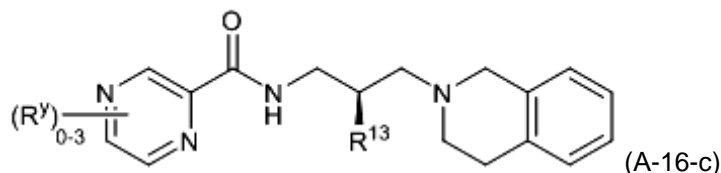
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

15 [00141] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-16-b):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

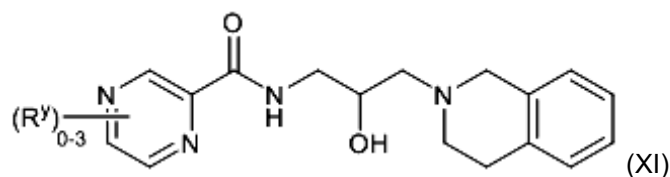
[00142] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-16-c):



20

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

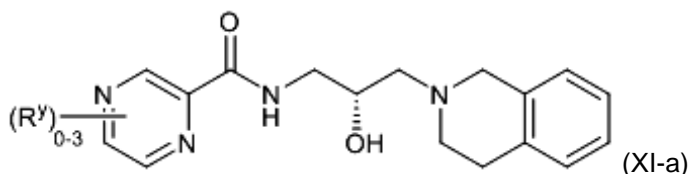
[00143] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XI):



25

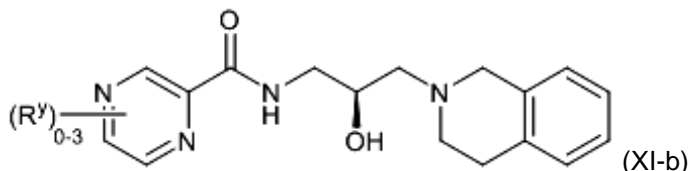
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00144] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XI-a):



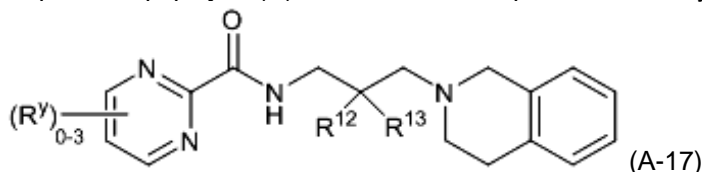
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00145] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XI-b):



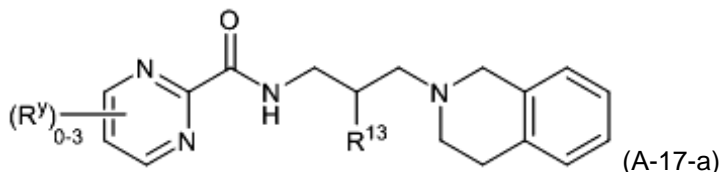
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00146] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-17):



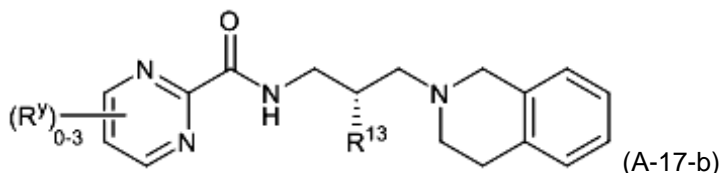
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{12} , R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00147] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-17-a):



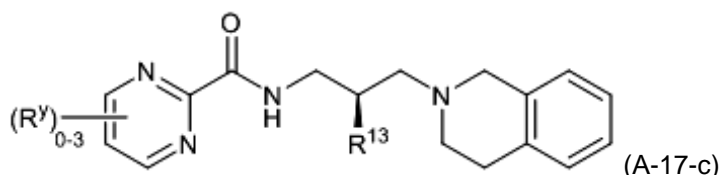
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00148] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-17-b):



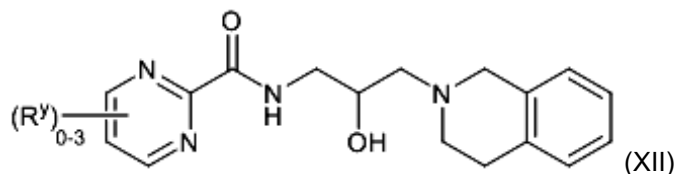
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00149] У деяких варіантах формули (A) даний винахід передбачає сполуку формули (A-17-c):



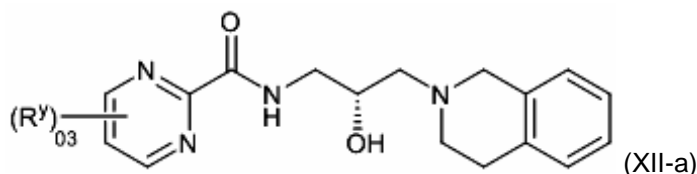
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{13} і R^y є такими, як описано тут.

[00150] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XII):



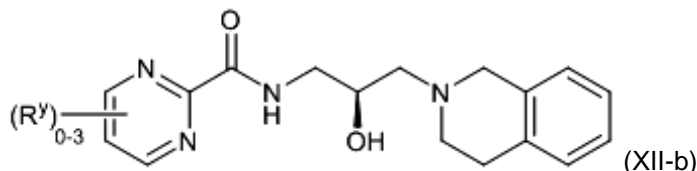
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00151] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XII-a):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00152] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XII-b):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y є таким, як описано тут.

[00153] У деяких варіантах втілення винаходу - одинарний зв'язок. У деяких варіантах втілення винаходу - подвійний зв'язок.

[00154] Як позначено в загальному вище, R^1 - гідроген, R^z , або $-C(O)R^z$, де R^z - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - метил, етил або пропіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - $-C(O)R^z$, де R^z - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - $-C(O)R^z$, де R^z - незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R^1 - ацетил.

[00155] Як позначено в загальному вище, R^5 , R^6 , R^7 і R^8 незалежно - гідроген, галоген або необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 , R^7 і R^8 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^5 - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^5 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^5 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^6 - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^6 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^7 і R^8 є гідрогеном, і R^6 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 і R^8 є гідрогеном, і R^7 - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 і R^8 є гідрогеном, і R^7 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 і R^7 є гідрогеном, і R^8 - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 і R^7 є гідрогеном, і R^8 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 , R^6 і R^7 є гідрогеном, і R^8 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 - необов'язково заміщена C_{1-3} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^5 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - необов'язково заміщена C_{1-3} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^6 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - необов'язково заміщена C_{1-3} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^7 - метил. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - необов'язково заміщена C_{1-6}

аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - необов'язково заміщена C_{1-3} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^8 - метил.

[00156] Як позначено в загальному вище, L - $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, або $-OC(O)N(R)-$, де R є таким, як описано тут. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(R)C(O)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-NHC(O)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(C_{1-6} \text{ алкіл})C(O)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(CH_3)C(O)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-C(O)N(R)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-C(O)NH-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-C(O)N(C_{1-6} \text{ алкіл})-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-C(O)N(CH_3)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(R)C(O)N(R)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-NHC(O)NH-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-NHC(O)N(R)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(R)C(O)NH-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(CH_3)C(O)N(R)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(R)C(O)N(CH_3)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(CH_3)C(O)N(CH_3)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(R)C(O)O-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-NHC(O)O-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(C_{1-6} \text{ алкіл})C(O)O-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-N(CH_3)C(O)O-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-OC(O)N(R)-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-OC(O)NH-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-OC(O)N(C_{1-6} \text{ алкіл})-$. У деяких варіантах втілення винаходу L - $-OC(O)N(CH_3)-$.

[00157] Як позначено в загальному вище, кожен R незалежно - гідроген або необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R - гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу R - необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R - заміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R - незаміщена C_{1-6} аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R - заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R - незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу R - метил, етил або пропіл.

[00158] Для уникнення плутанини, коли Ag іноді використовується для позначення елемента аргон, як він використаний тут, Ag означає моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y , як дозволяє валентність, а також різні їх варіанти, як описано тут, або Ag - моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y , як дозволяє валентність, а також різні їх варіанти, як описано тут. У деяких варіантах втілення винаходу Ag є незаміщеним. У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений однією або двома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений однією групою R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений двома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений трьома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений чотирьома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag заміщений п'ятьма групами R^y .

[00159] У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений однією або двома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - незаміщений феніл. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений однією групою R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений двома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений трьома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений чотирьома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - феніл, заміщений п'ятьма групами R^y .

[00160] У деяких варіантах втілення винаходу Ag - гетероарил, заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y , як дозволяє валентність. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 5- або 6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, і заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - незаміщений 5- або 6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 5- або 6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, і заміщений однією або двома групами R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 5- або 6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, і заміщений однією групою R^y . У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 5-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору (наприклад, фураніл, тіеніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазол, тіадіазол), і заміщений 0, 1, 2 або 3 групами R^y . У деяких

варіантах втілення винаходу Ag - 6-членний гетероарил, що має 1-3 атома нітрогену (наприклад, піридил, піримідил, піридазиніл, піразиніл, триазиніл), і заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - піридил, і заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - піридил, і заміщений однією групою R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - піридил, і заміщений двома групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 6-членний гетероарил, що має два атоми нітрогену (наприклад, піримідил, піридазиніл, піразиніл), і заміщений 0, 1, 2 або 3 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 6-членний гетероарил, що має два атоми нітрогену (наприклад, піримідил, піридазиніл, піразиніл), і заміщений однією групою R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 6-членний гетероарил, що має два атоми нітрогену (наприклад, піримідил, піридазиніл, піразиніл) і заміщений двома групами R^y.

[00161] У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 8- до 12-членне біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - незаміщене біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним однією або двома групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним однією групою R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним двома групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним трьома групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним чотирьома групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне ароматичне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag є заміщеним п'ятьма групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - нафталін, заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y.

[00162] У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 8-10-членний біциклічний гетероарил, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 9-членний біциклічний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору (наприклад, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, бензофураніл, бензоізофураніл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, індолізиніл), де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 10-членний біциклічний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору (наприклад, нафтиридиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл), де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag вибраний з групи, що складається з хіноліну, бензимидазолу, бензопіразолу, хіноксаліну, тетрагідрохіноліну, тетрагідроізохіноліну, нафталіну, тетрагідронафталіну, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксину, ізоіндолу, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазину і хіноксалін-2(1H)-ону, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - хінолін, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3 або 4 групами R^y.

[00163] Як позначено в загальному вище, в деяких варіантах втілення винаходу Ag - моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце, що має 1-4 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору, де Ag заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - моноциклічне гетероциклічне кільце, наприклад, моноциклічне 5-членне або 6-членне гетероциклічне кільце, заміщене 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - біциклічне гетероциклічне кільце, наприклад, 6,6-біциклічне або 5,6-біциклічне гетероциклічне кільце, заміщене 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність. У деяких варіантах втілення винаходу Ag - 5,6-біциклічне гетероциклічне кільце, де точка приєднання знаходиться на 6-членному кільці. У деяких варіантах втілення винаходу, де Ag - 5,6-біциклічне гетероциклічне кільце, Ag - необов'язково заміщене дигідроімідазо піримідинільне кільце.

[00164] Як позначено в загальному вище, кожен R^y незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-NO_2$, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)R^A$, $-NR^B C(O)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^B C(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^B C(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^B C(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^B SO_2R^A$, та $-SO_2N(R^B)_2$, де R^A і R^B є такими, як визначено тут.

[00165] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - хлор. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CN$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метокси, етокси або пропокси. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метокси. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений 4- до 7-членний гетероцикліл, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-OR^A$, де R^A - оксетаніл, тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHR^B$, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(CH_3)R^B$, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, де кожен R^B незалежно - гідроген або C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHR^B$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(C_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-NH(C_{1-6}\text{ алкіл})$ або $-NH_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NH_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHCH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $N(R^B)_2$, $-NHR^B$, або $-N(CH_3)R^B$, де щонайменше один R^B - (необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл)-(C_{1-6} алкіл гетероцикліл). У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - $-N(R^B)_2$ або $-NHR^B$, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$ або $-NHR^B$, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений 4- до 7-членний гетероцикліл, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. В деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - $-N(R^B)_2$ або $-NHR^B$, де щонайменше один R^B - оксетаніл, тетрагідропіраніл або тетрагідрофураніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - $-N(R^B)_2$ або $-NHR^B$, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений піперидиніл або необов'язково заміщений піперазиніл.

[00166] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - незаміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метил, етил або пропіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CF_3$, CHF_2 або CH_2F . У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - C_{1-6} алкіл, заміщений арилом, гетероарилом або гетероциклілом. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - бензил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6}\text{ алкіл})$ -арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6}\text{ алкіл})$ -гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6}\text{ алкіл})$ -гетероцикліл. У деяких варіантах втілення

винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -гетероциклі.

[00167] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$. У деяких
5 варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)NHR^B$. У деяких варіантах втілення
винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)NH_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше
один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють
необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу
щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами,
10 утворюють необов'язково заміщений морфолініл.

[00168] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NHR^B$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NH_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$, де жоден R^B не означає гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NH(C_{1-6}$ алкіл) або $-SO_2N(C_{1-6}$ алкіл) $_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероциклі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2$ -морфолініл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2$ -піперидиніл, $-SO_2$ -піперазиніл або $-SO_2$ -піперидиніл.

[00169] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2R^A$, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2(C_{1-6}$ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)R^A$, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $C(O)(C_{1-6}$ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)CH_3$.

[00170] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $NR^B C(O)R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHC(O)R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHC(O)(C_{1-6}$ алкіл). У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHC(O)CH_3$.

[00171] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)SO_2R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHSO_2R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(C_{1-6} \text{ алкіл})SO_2R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHSO_2(C_{1-6} \text{ алкіл})$ або $-N(C_{1-6} \text{ алкіл})SO_2(C_{1-6} \text{ алкіл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-NHSO_2CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(CH_3)SO_2CH_3$.

[00172] У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероциклі, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5-членний гетероциклі, що має один гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піролідині. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - піроділіні, гідроксипіролідині або метилпіролідині. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має один з гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піперидині. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має два гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піперидині, піперазині або необов'язково заміщений морфоліні. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - морфоліні, тетрагідропірані, піперидині, метилпіперидині, піперазині, метилпіперазині, ацетилпіперазині, метилсульфоніліпіперазині, азіридині або метилазіридині. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, що має

гідроген або $-OR_1$; і Ar - необов'язково заміщений піридин або піримідин, тоді R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом). У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)NH-$; R^{12} - гідроген; і R^{13} - гідроген або $-OH$; і Ar - необов'язково заміщений піридин або піримідин, тоді R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом).

[00175] У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} - гідроген; і R^{13} - гідроген або $-OR_1$; і Ar - моноциклічний або біциклічний гетероарил, тоді Ar є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 R^y , як допускає валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом), необов'язково заміщеним гетероарилом (наприклад, тiazолілом, ізоксазолілом або тіадіазолом), необов'язково заміщеним карбоциклілом або $-SO_2N(R^B)_2$, де R^B є таким, як в загальному визначено в даному описі. У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} - гідроген; і R^{13} - гідроген або $-OR_1$; і Ar - моноциклічний гетероарил, тоді Ar є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 R^y , як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом (наприклад, метилом або етилом).

[00176] У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} - гідроген; і R^{13} - $-OR_1$; і Ar - заміщений шестичленний гетероарил, тоді R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} - гідроген; і R^{13} - $-OH$; і Ar - заміщений шестичленний гетероарил, тоді R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах здійснення формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} — гідроген; і R^{13} - $-OR_1$; і Ar - заміщений п'ятичленний гетероарил, тоді R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$; R^{12} і R^{13} обидва - гідроген; і Ar - шестичленний гетероарил, тоді Ar є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 R^y , як допускає валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl), необов'язково заміщеним алкілом або необов'язково заміщеним гетероарилом.

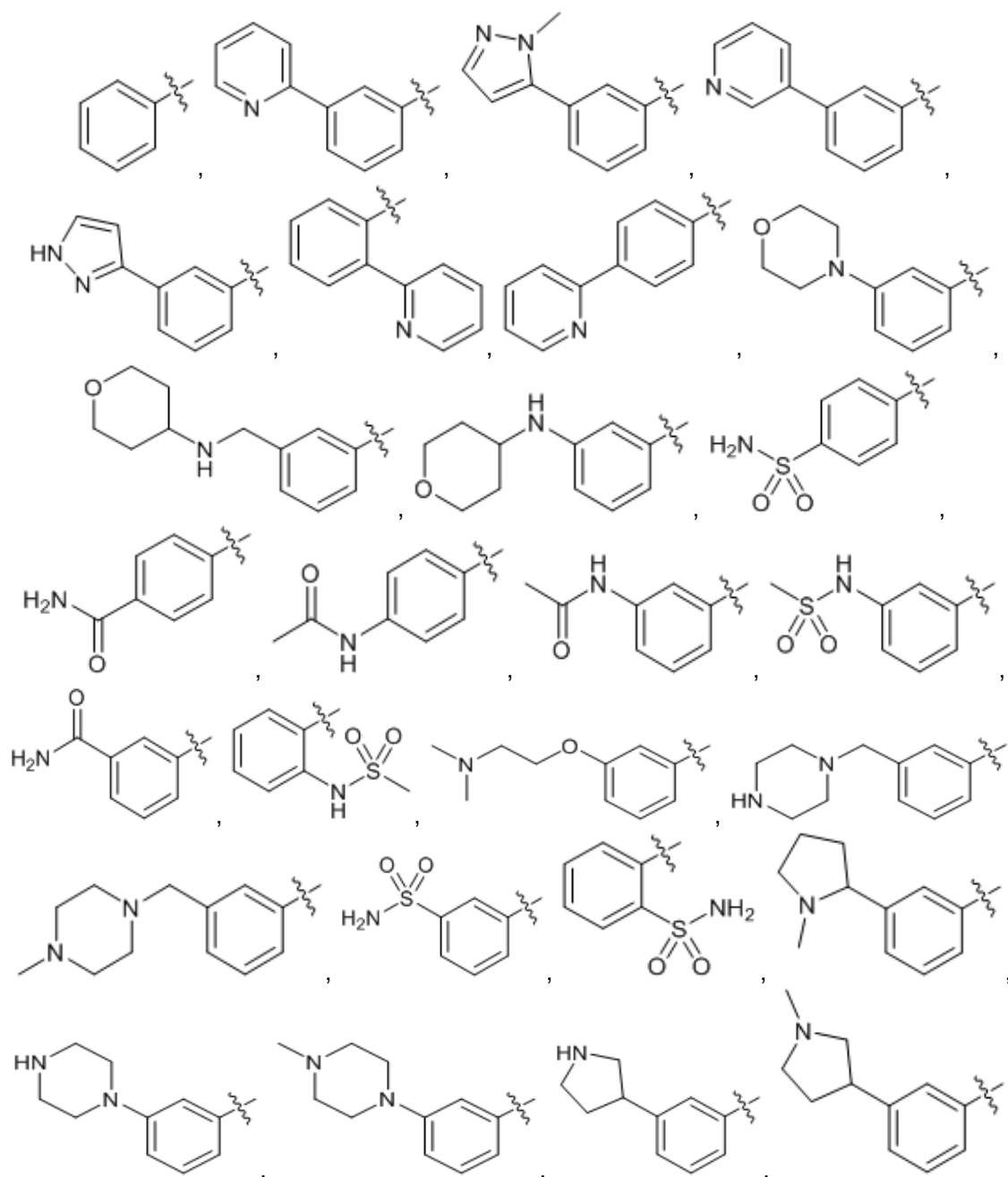
[00177] У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$, тоді Ar не означає необов'язково заміщений п'ятичленний гетероарил, необов'язково заміщений п'ятичленний гетероцикліл, необов'язково заміщене біциклічне ароматичне кільце, необов'язково заміщене біциклічним гетероциклічне кільце або необов'язково заміщений феніл. У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)NH-$, тоді Ar не означає необов'язково заміщений п'ятичленний гетероарил, необов'язково заміщений п'яти-членний гетероцикліл, необов'язково заміщене біциклічне ароматичне кільце, необов'язково заміщене біциклічне гетероциклічне кільце або необов'язково заміщений феніл. У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$, тоді Ar - шестичленний гетероарил з щонайменше одним R^y , заміщеним в бета-положенні точки прикріплення до L. У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$ і R^1 - гідроген, тоді Ar - шестичленний гетероарил з принаймні одним R^y , заміщеним в бета-положенні точки кріплення до L.

[00178] У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$ і Ar є заміщеним шестичленним гетероарилом, тоді в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$ і Ar є заміщеним шестичленним гетероарилом, тоді в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом). У деяких варіантах втілення винаходу, коли L - $-C(O)NH-$ і Ar є заміщеним шестичленним гетероарилом, тоді в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом). У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$ і R^1 - гідроген, тоді Ar є заміщеним піридином або піримідином і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)N(R)-$ і R^1 - гідроген, тоді Ar є заміщеним піридином або піримідином і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом). У деяких варіантах формули (A), коли L - $-C(O)NH-$ і R^1 - гідроген, тоді Ar є заміщеним піридином або піримідином і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом).

[00179] У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$ і Ar є моноциклічним або біциклічним гетероарилом, тоді Ar є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 R^y , як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - $-C(O)N(R)-$ і Ar - шестичленний гетероарил, тоді Ar є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 R^y , як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I),

коли L - -C(O)NH- і Ag - шестичленний гетероарил, тоді Ag є заміщенням 1, 2, 3, 4 або 5 R^y, як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піридин або піримідин; тоді Ag є заміщенням 1, 2, 3, 4 або 5 R^y, як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)NH- і Ag - піридин або піримідин; тоді Ag є заміщенням 1, 2, 3, 4 або 5 R^y, як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піримідин; тоді Ag є заміщенням 1, 2, 3, 4 або 5 R^y, як дозволяє валентність, і в кожному випадку R^y не є галогеном або необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піридин, заміщений одним R^y, R^y не є галогеном або C₁₋₃-алкілом (наприклад, метилом, етилом, n-пропілом або ізопропілом). У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піримідин, заміщений одним R^y, тоді R^y не є галогеном або необов'язково заміщеним алкілом (наприклад, метилом). У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піримідин, заміщений одним R^y, тоді R^y не є необов'язково заміщеним алкілом. У деяких варіантах формули (I), коли L - -C(O)N(R)- і Ag - піримідин, заміщений одним R^y, тоді R^y не є C₁₋₃ алкілом.

[00180] У деяких варіантах втілення винаходу Ag вибраний з групи, що складається з:

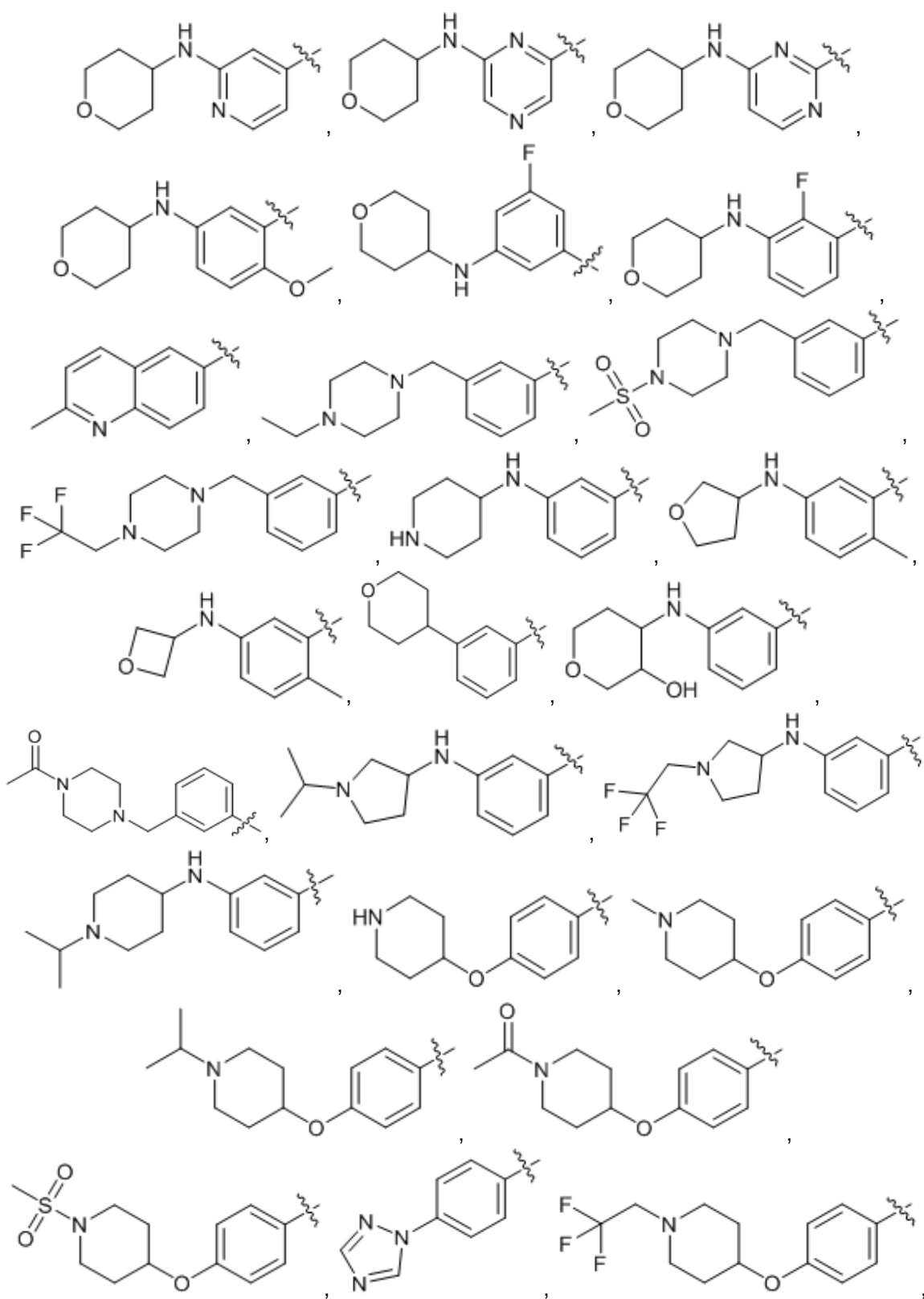




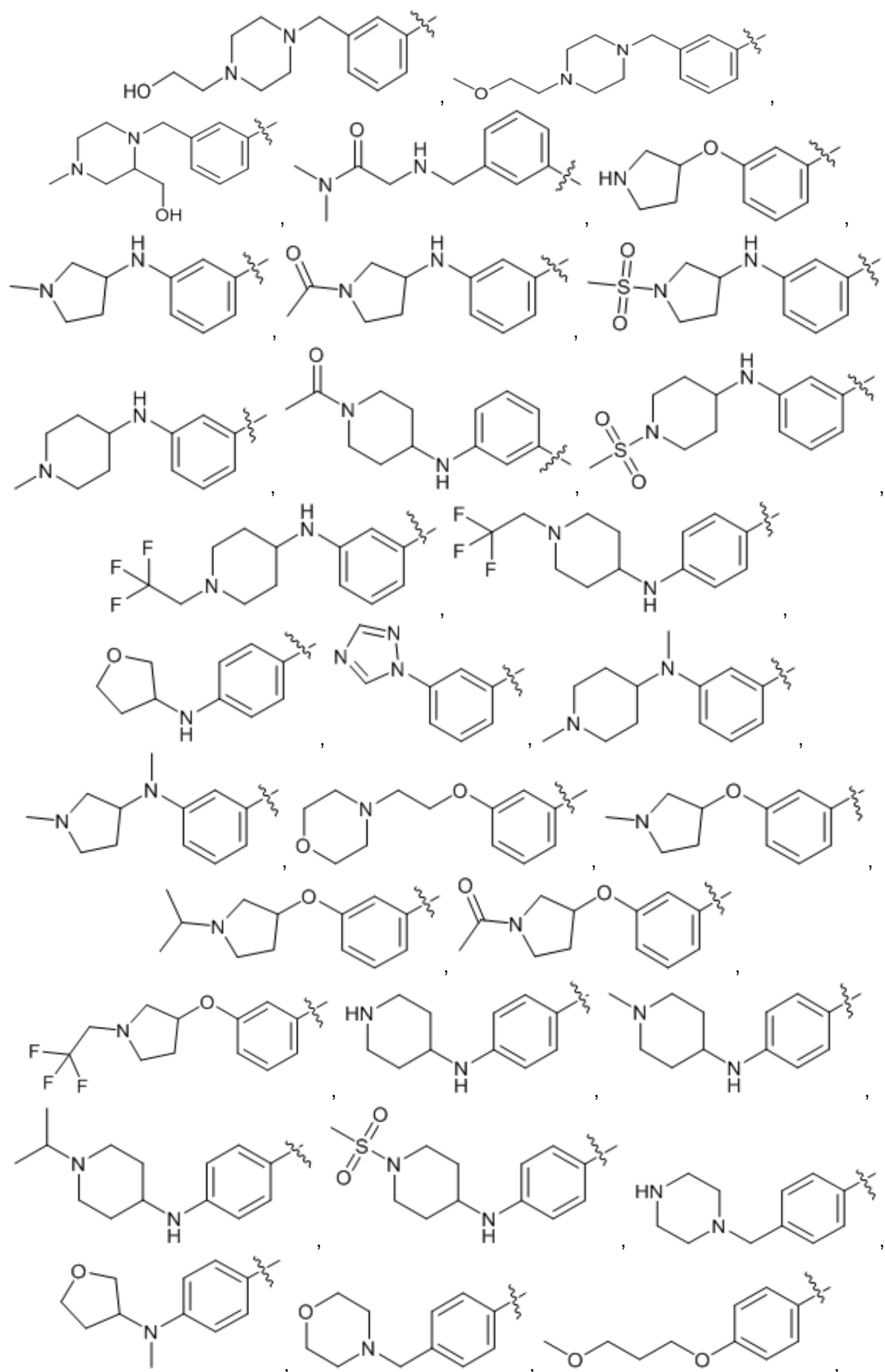
[00181] У деяких варіантах втілення винаходу Ag вибраний з групи, що складається з:



5

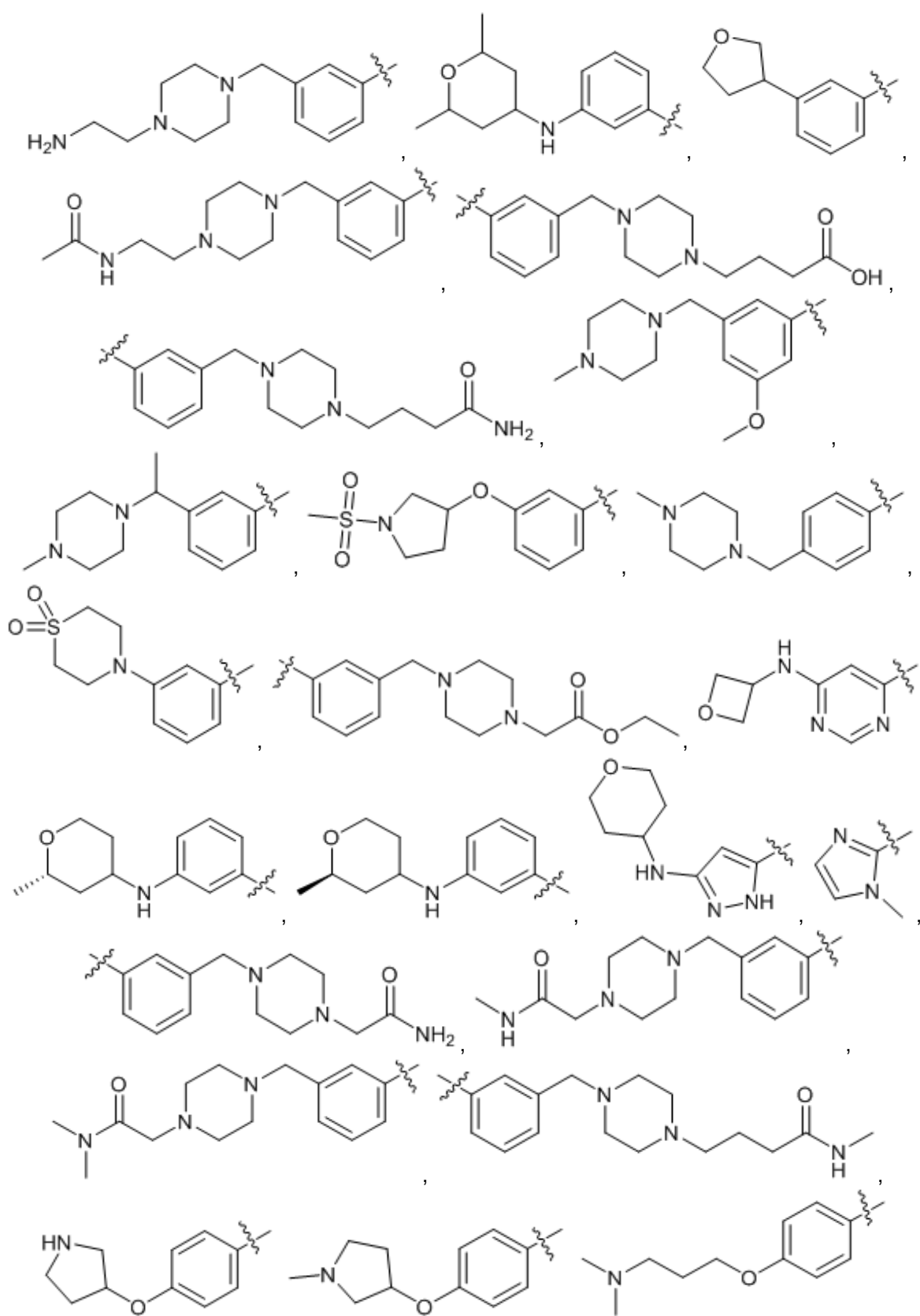


5



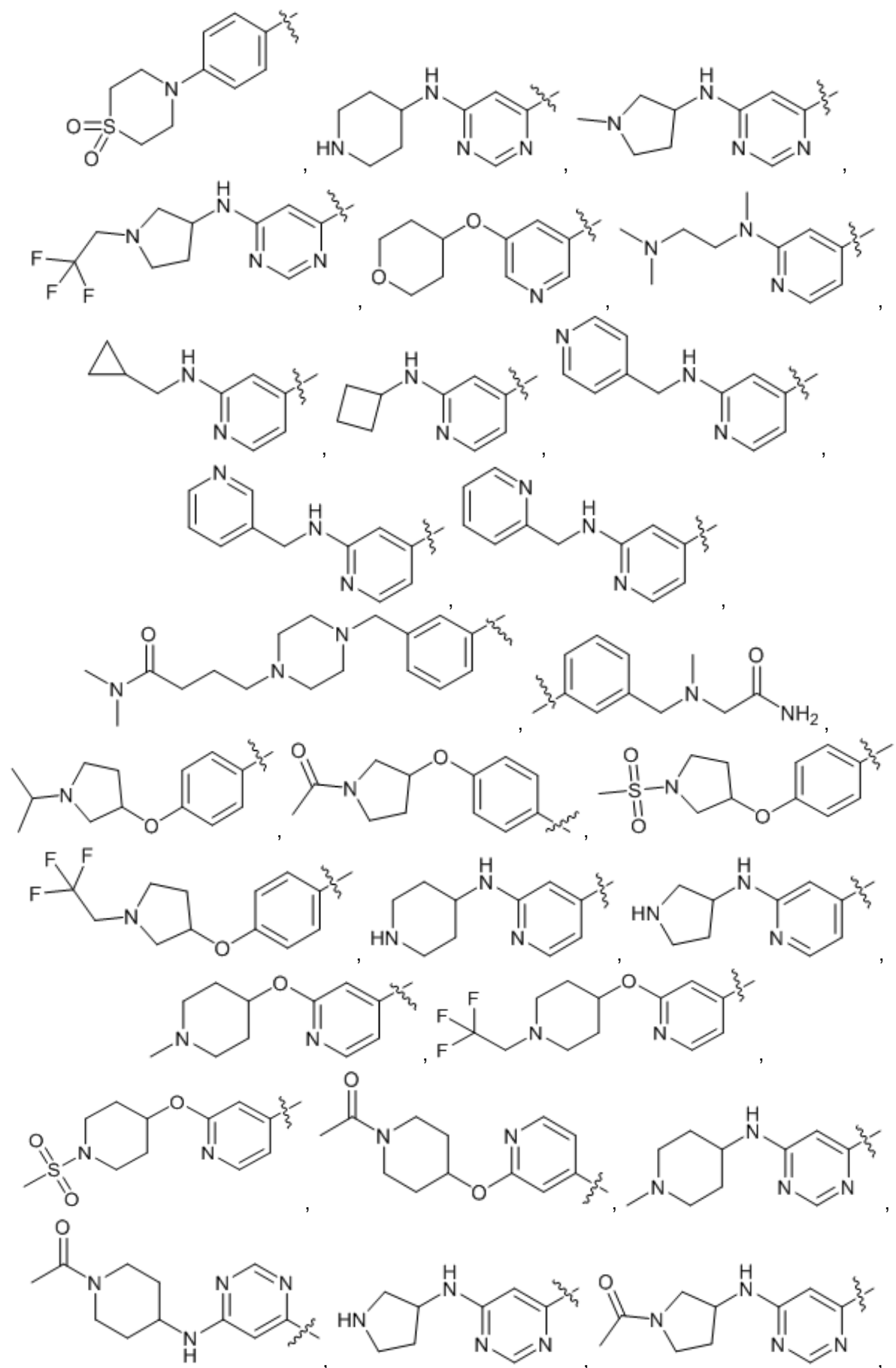
10

5



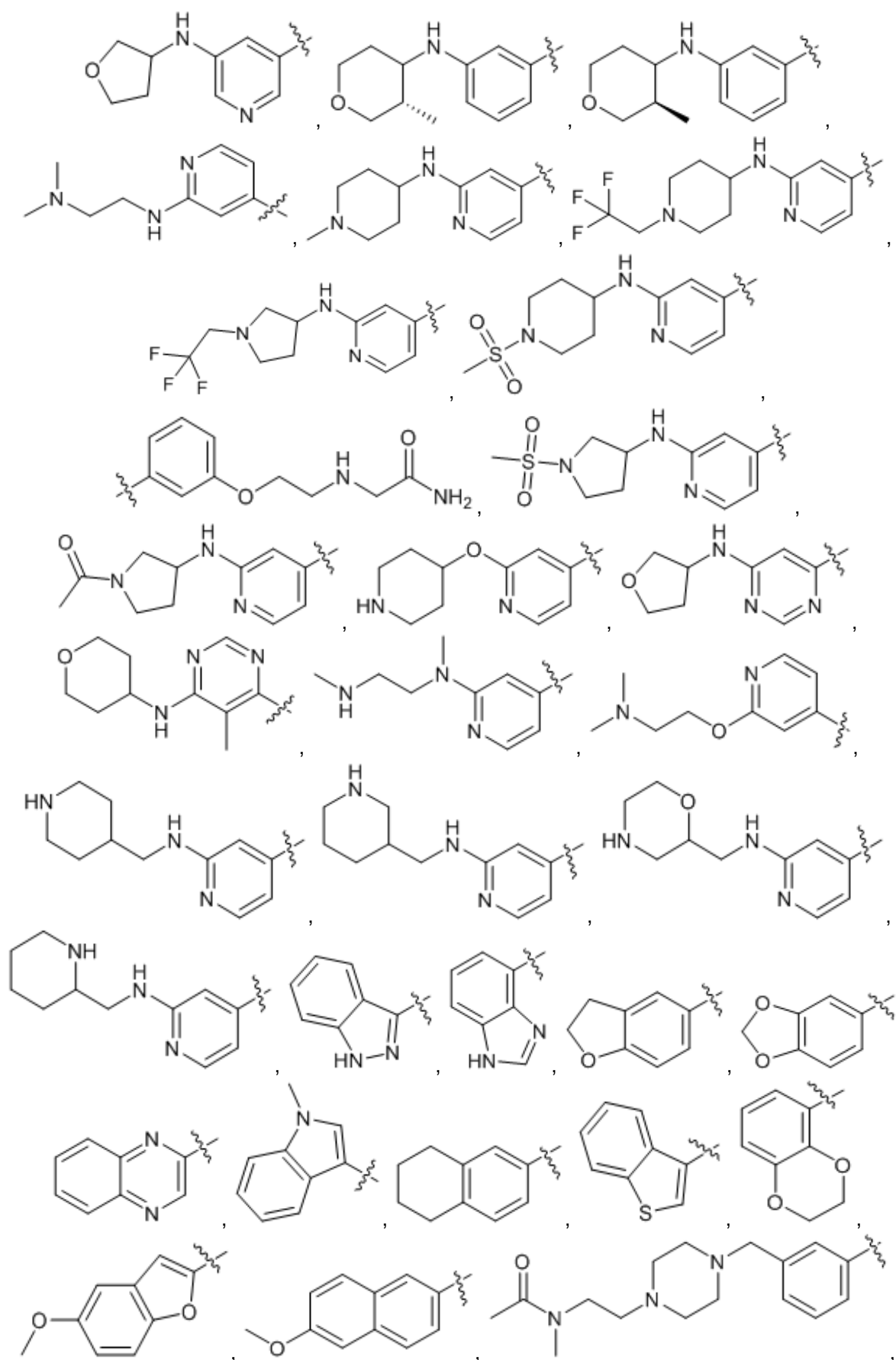
5

10

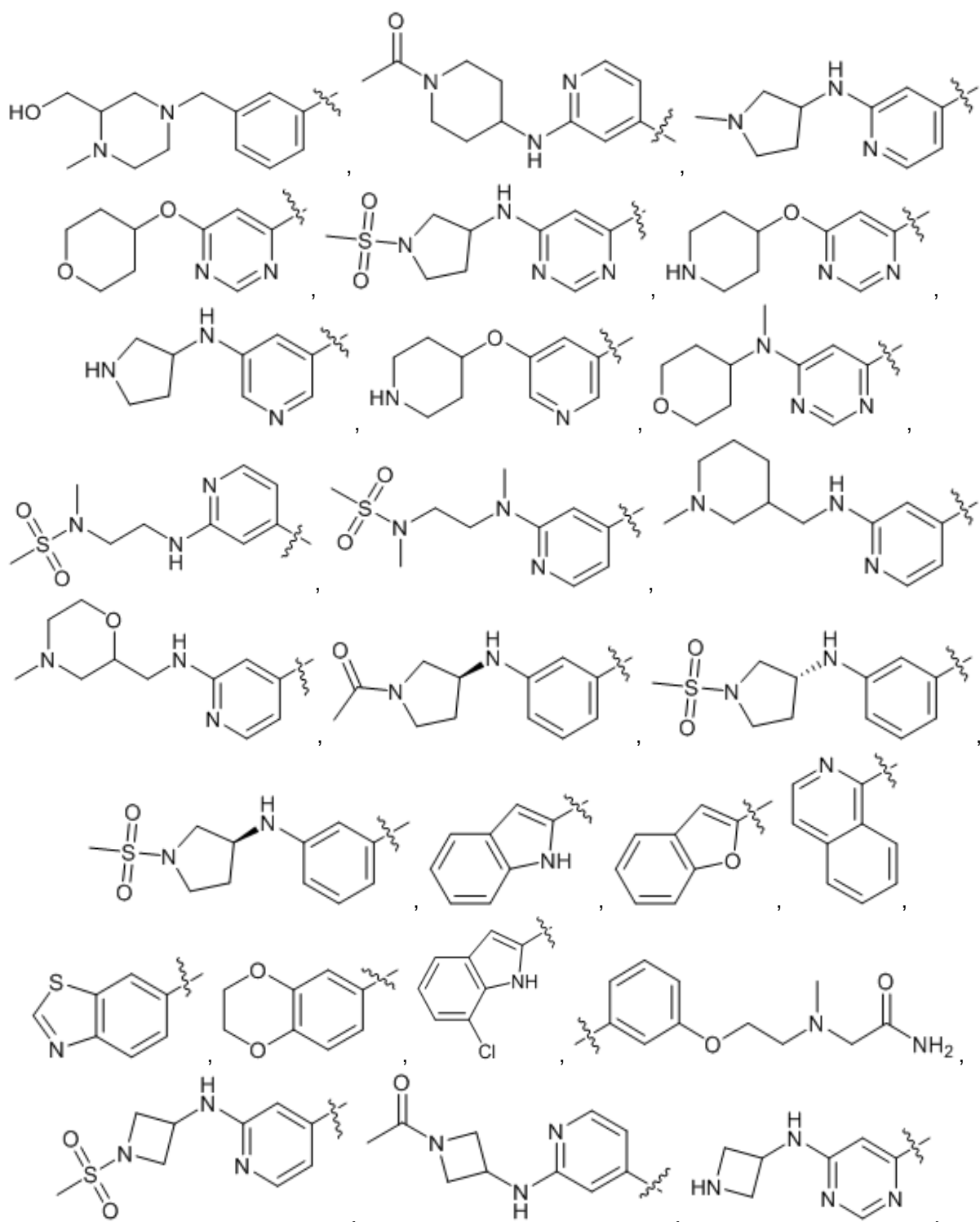


5

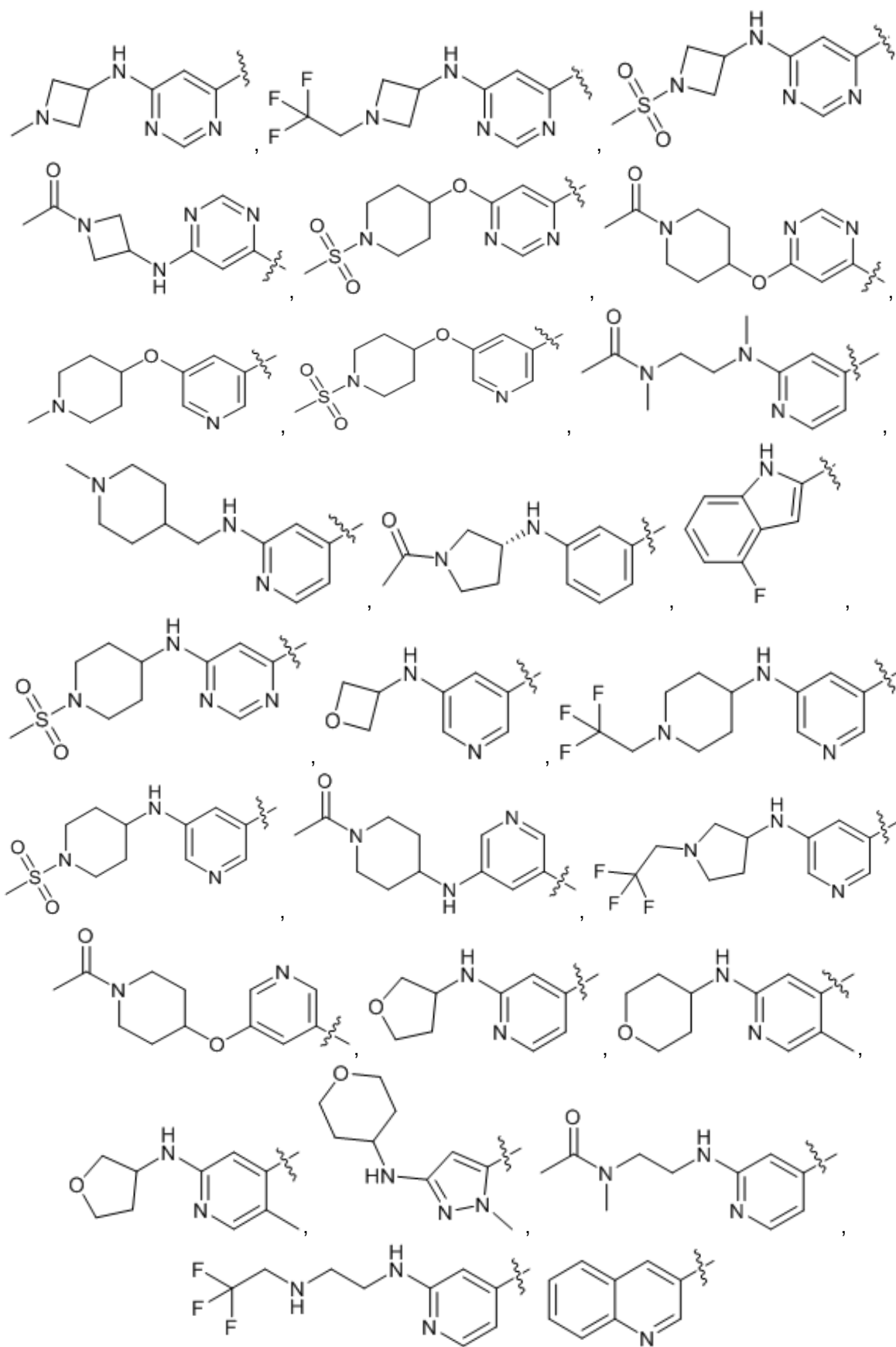
10



5



5





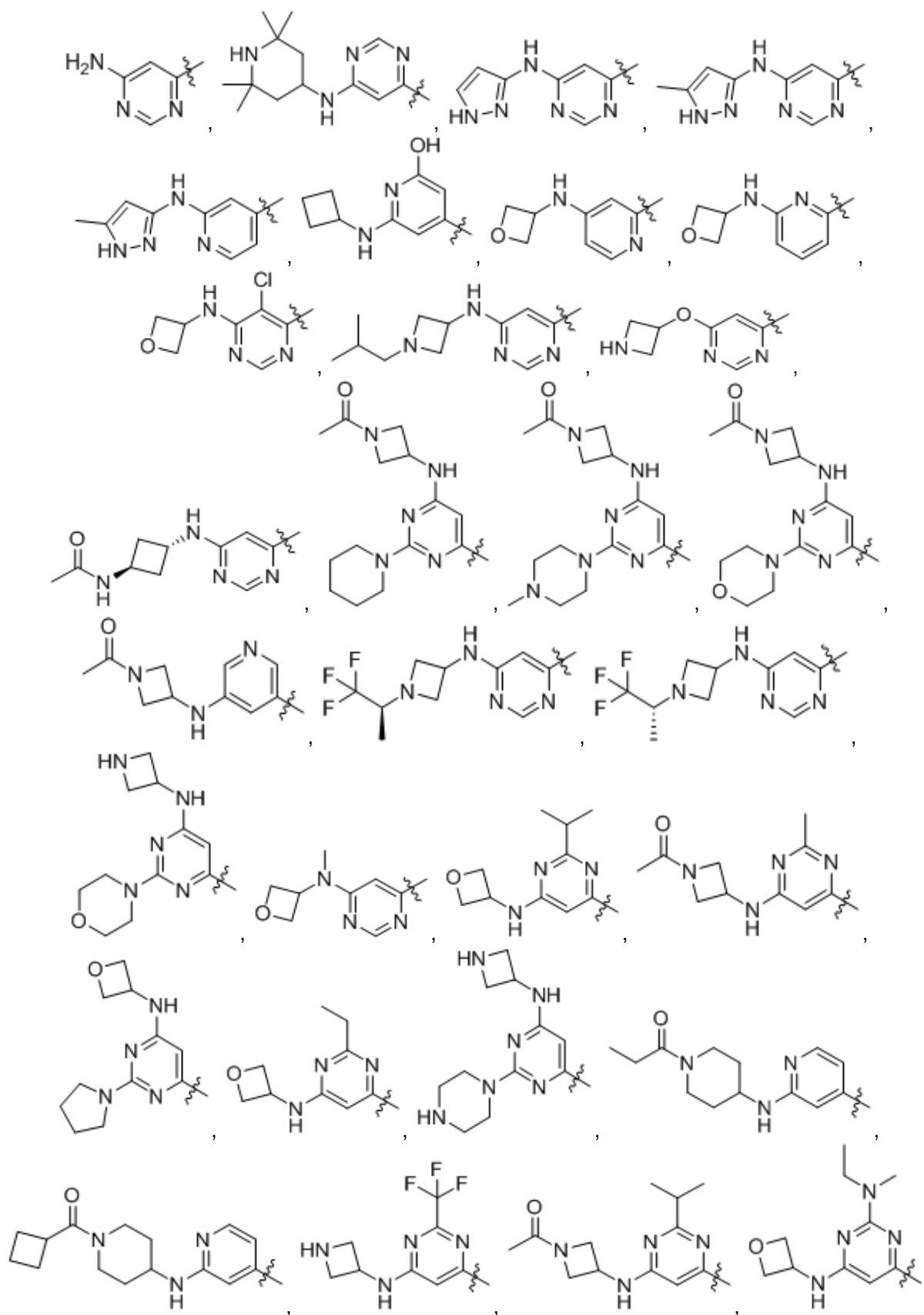
Ta

[00182] У деяких варіантах втілення винаходу Аг вибраний з групи, що складається з:



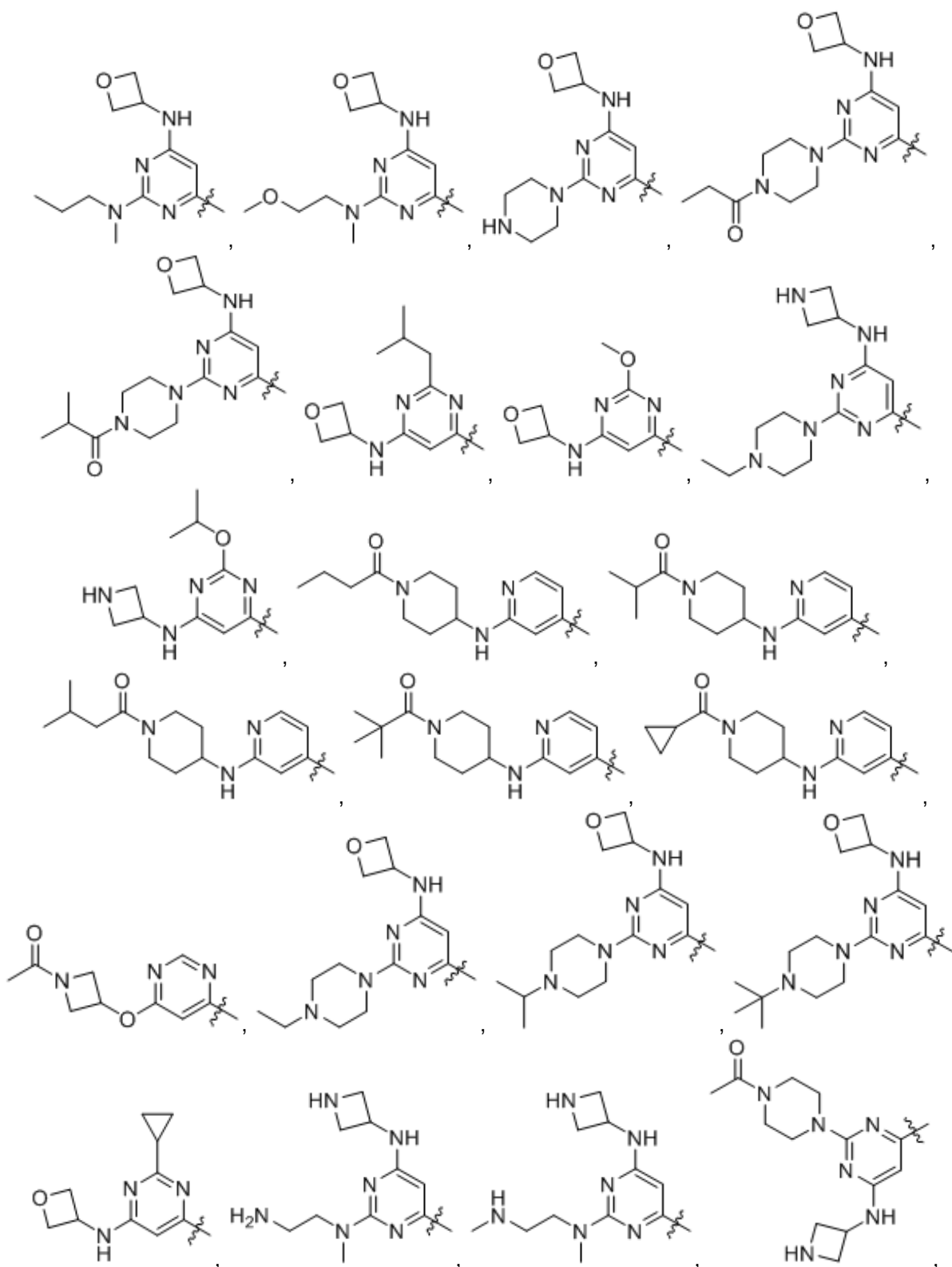


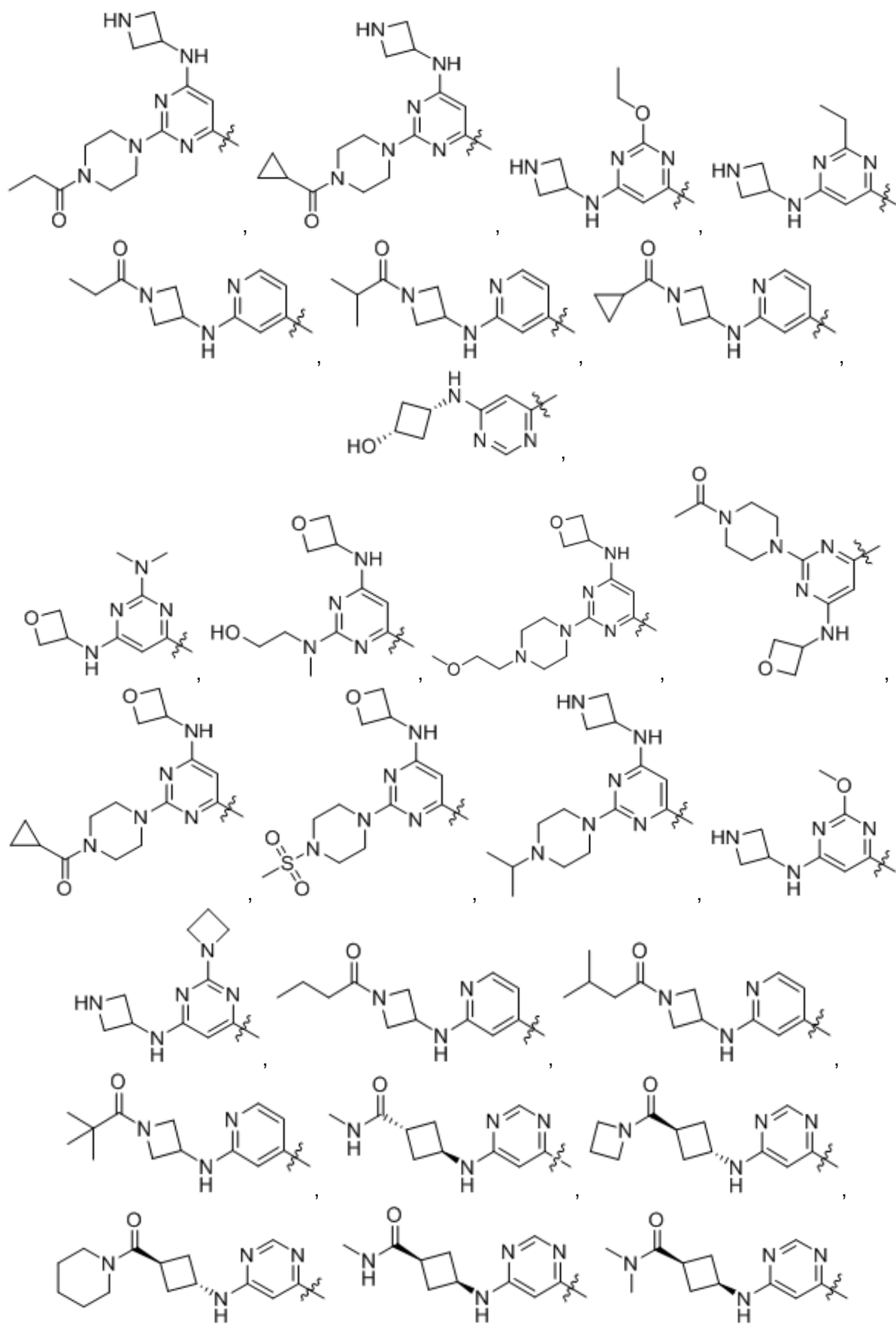




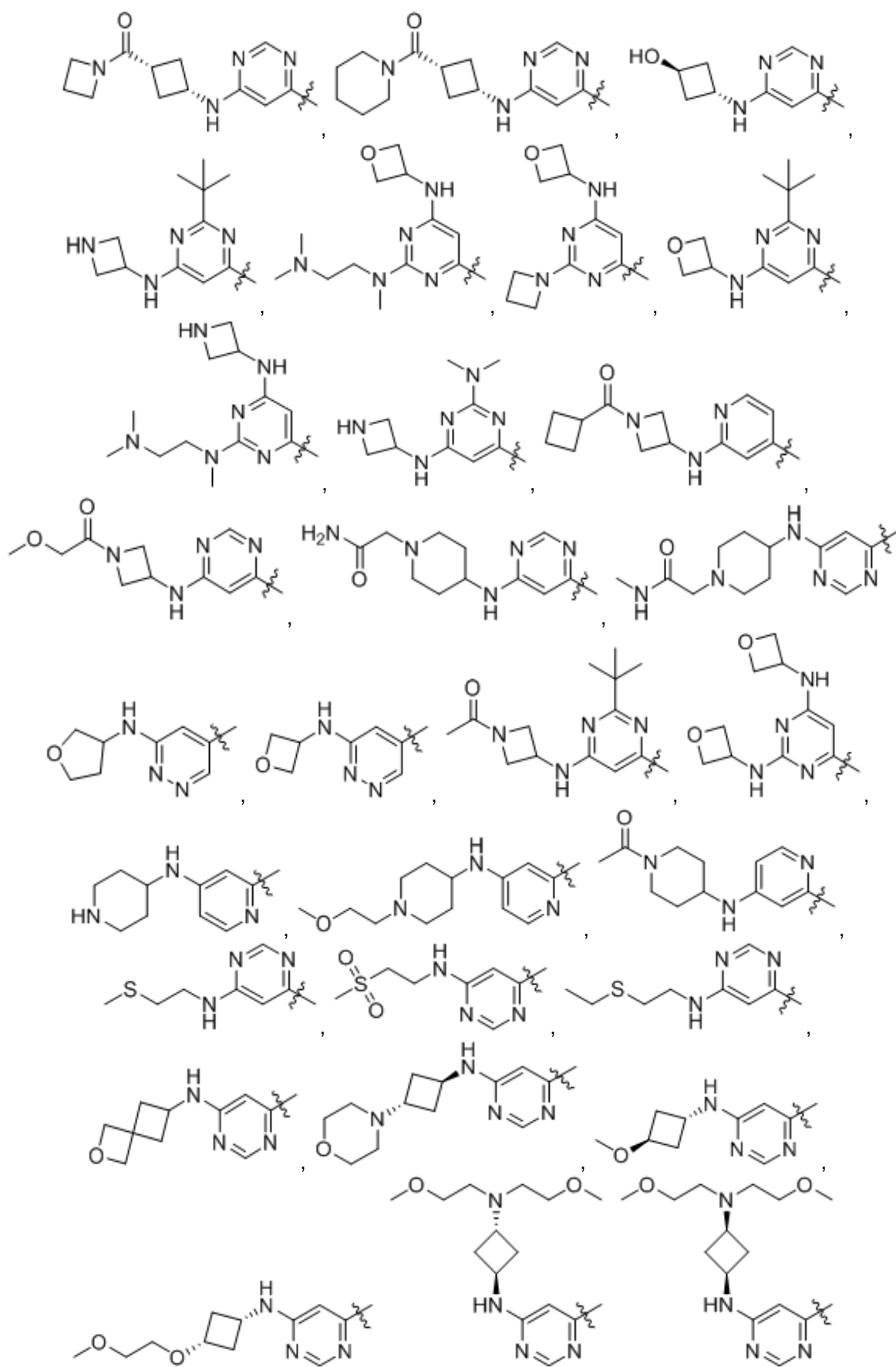
5

5



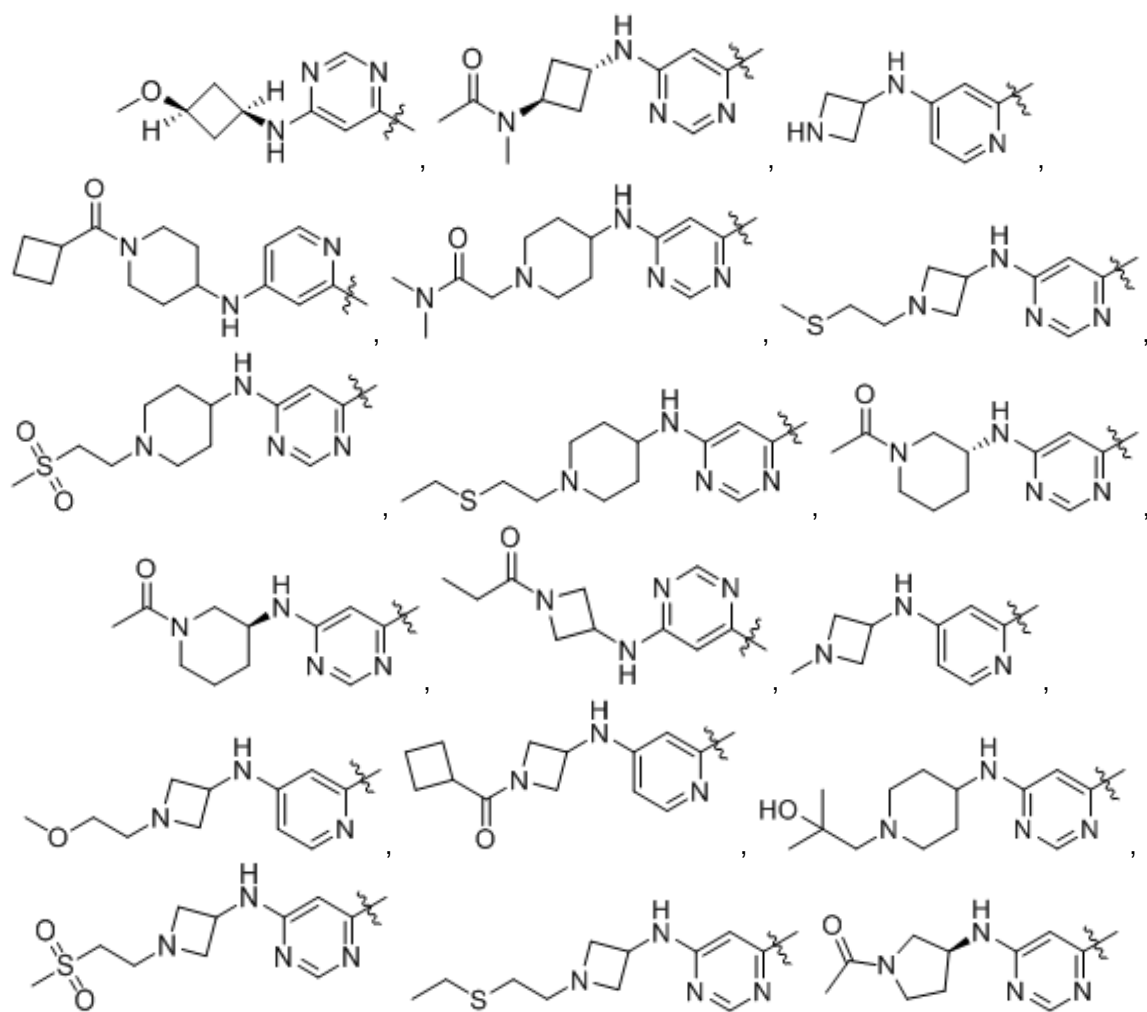


5

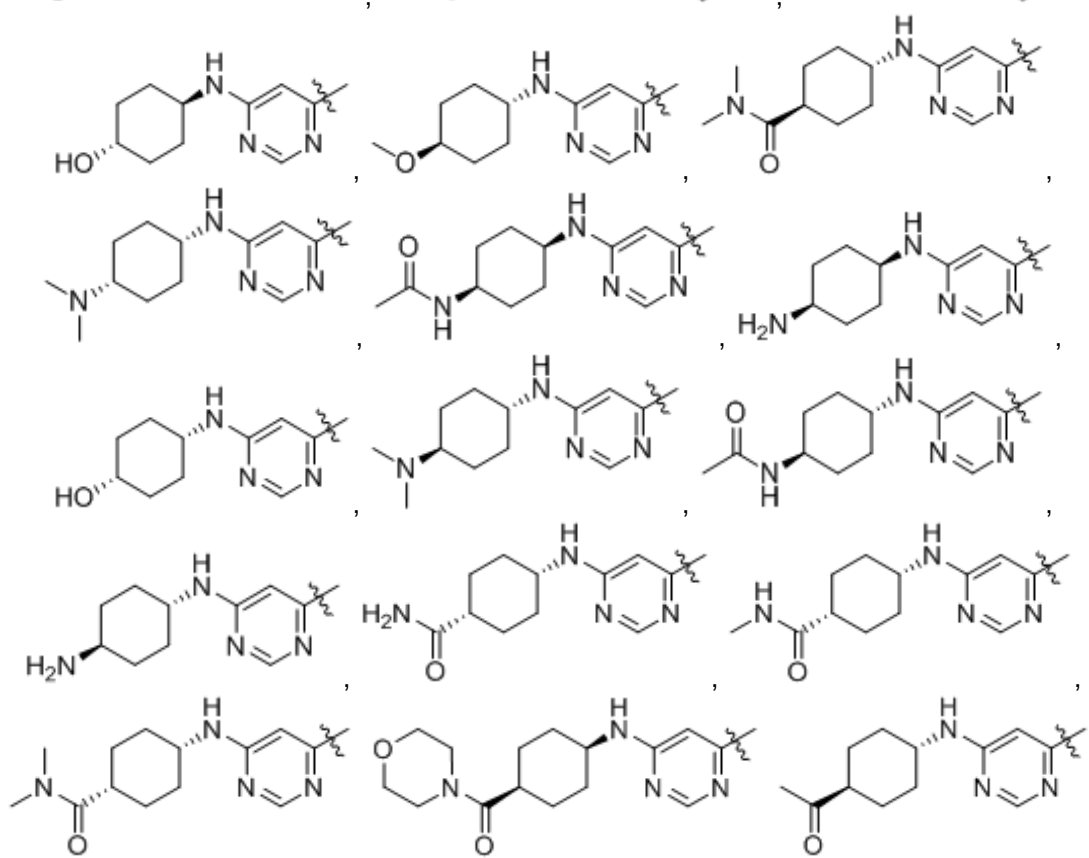


5

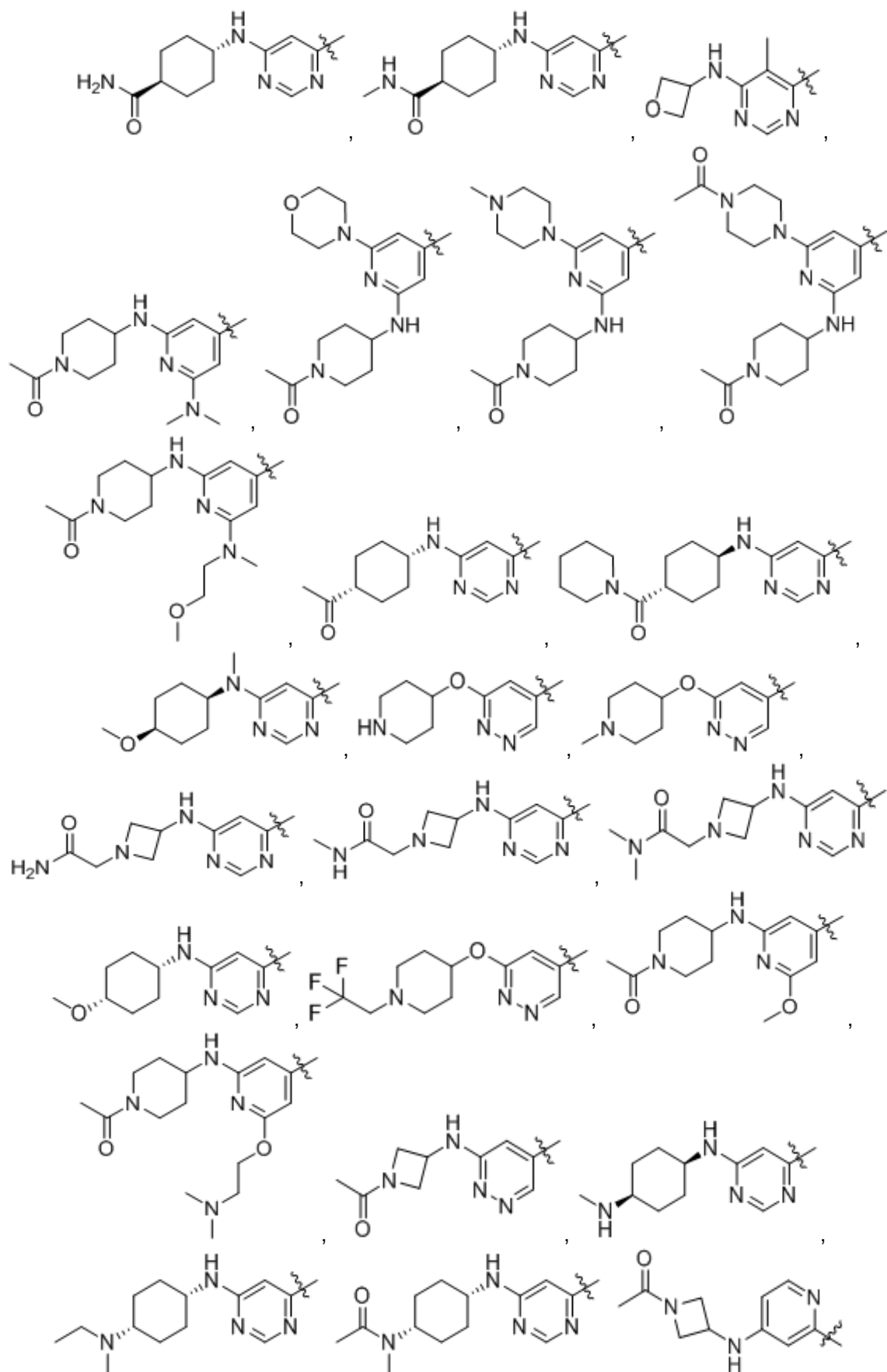
5

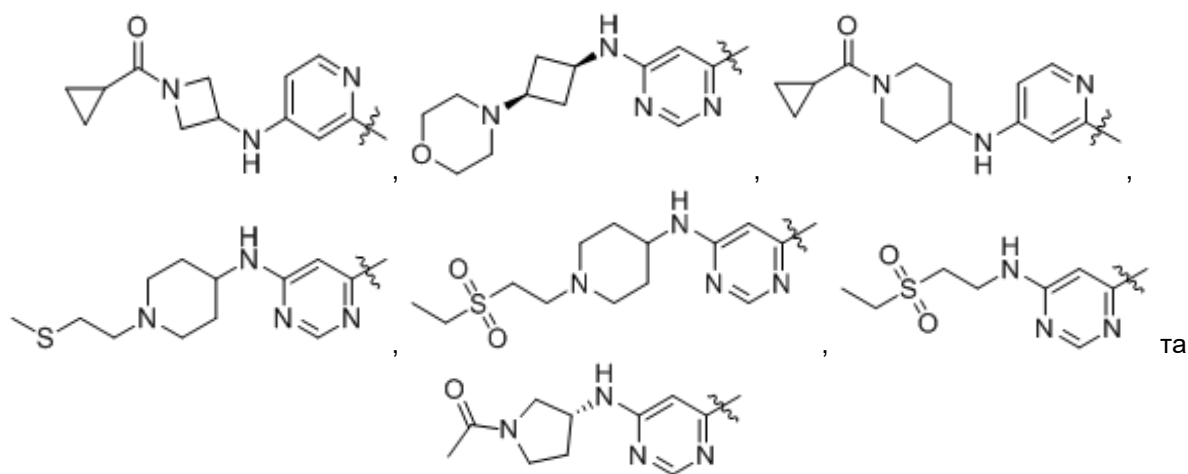


10

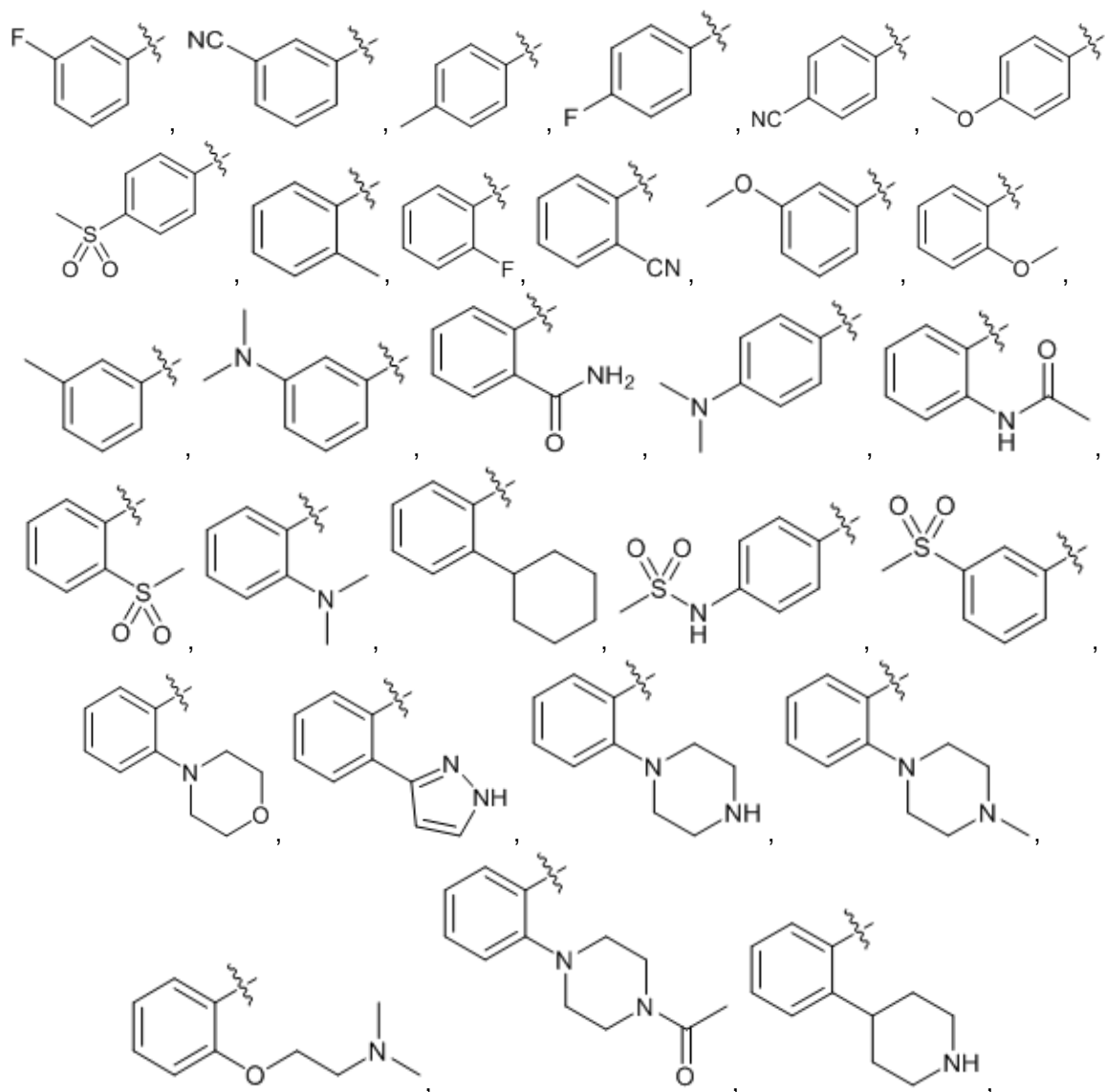


5

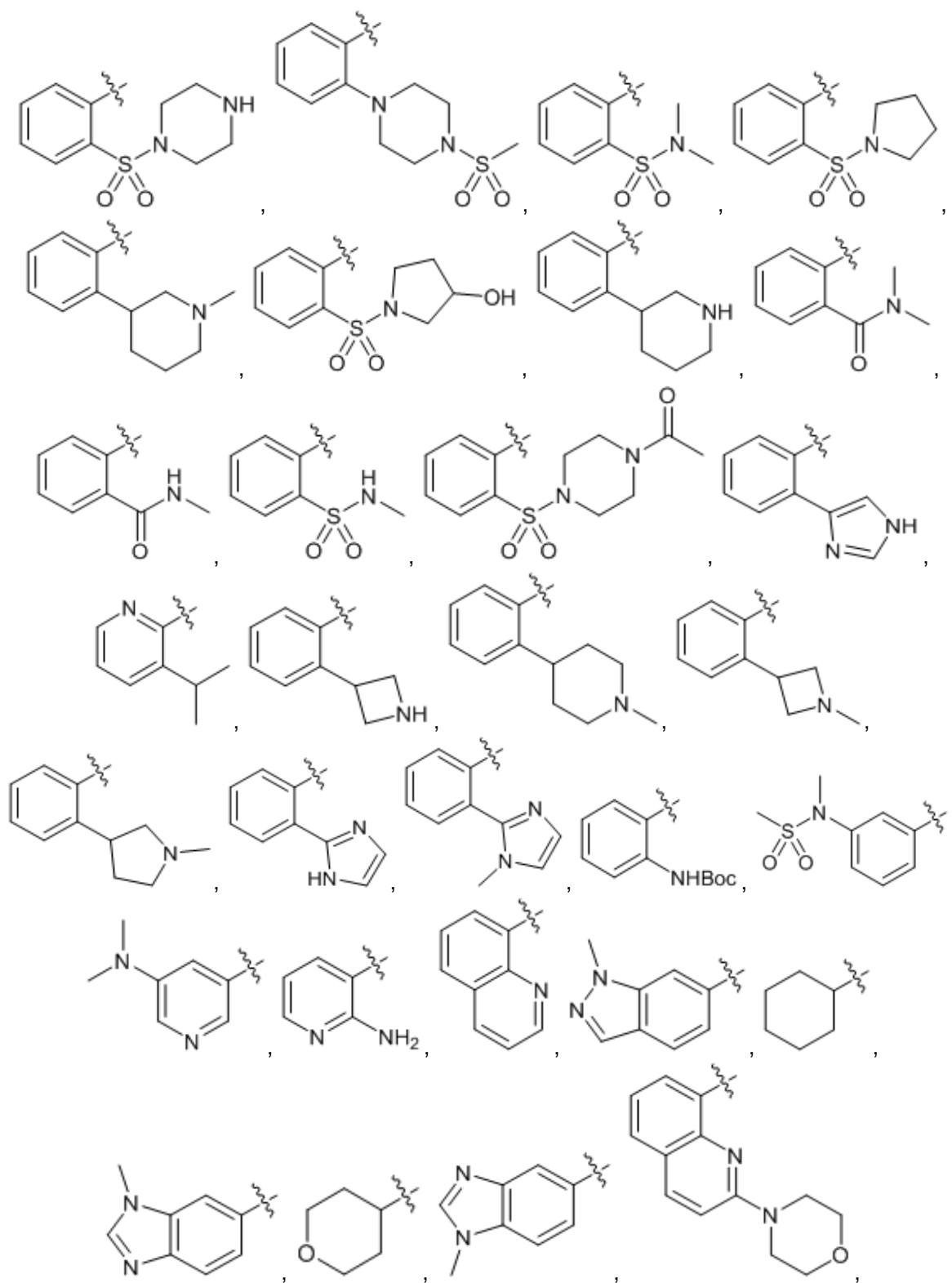


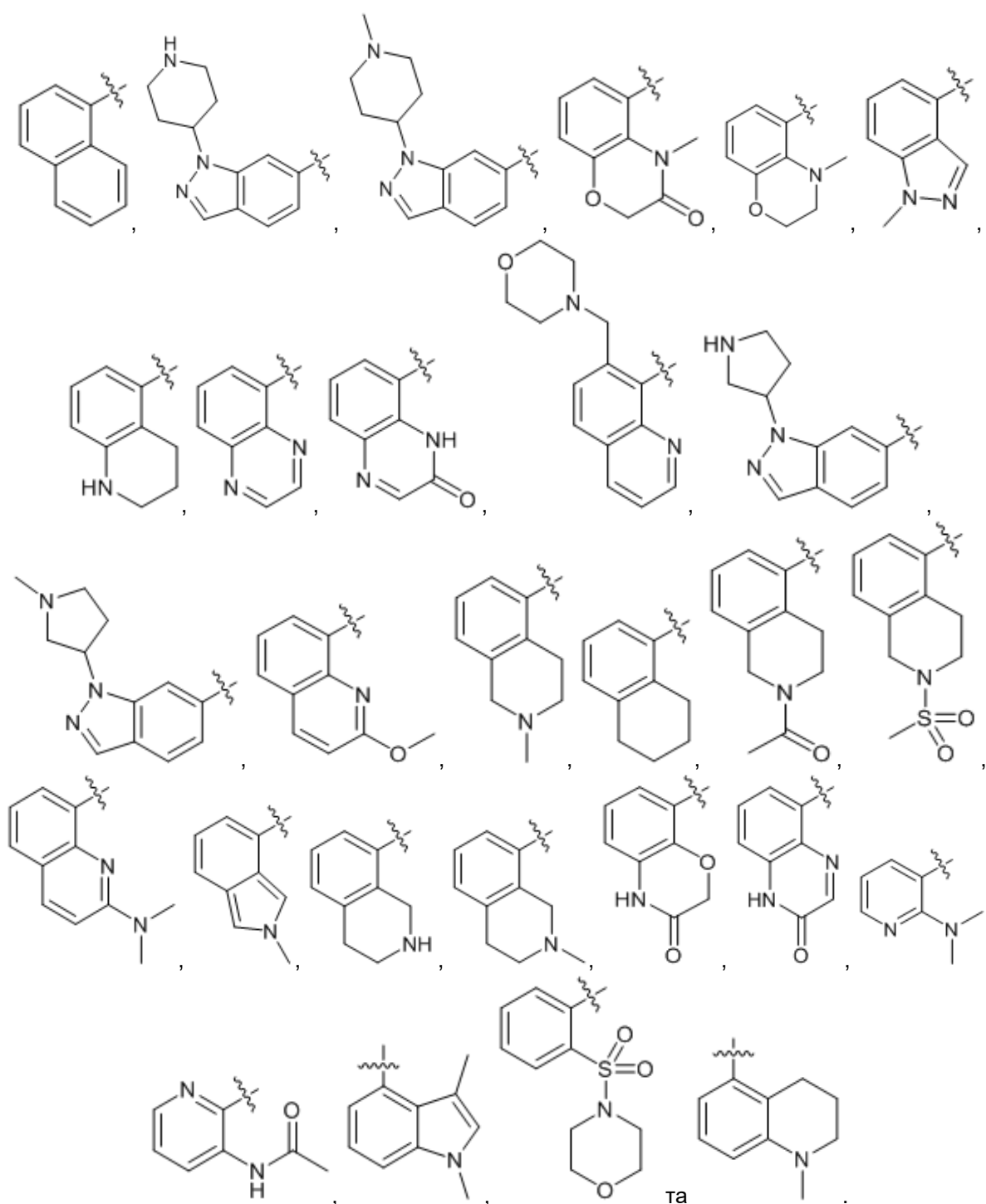


5 [00183] У деяких варіантах втілення винаходу Ag вибраний з групи, що складається з:



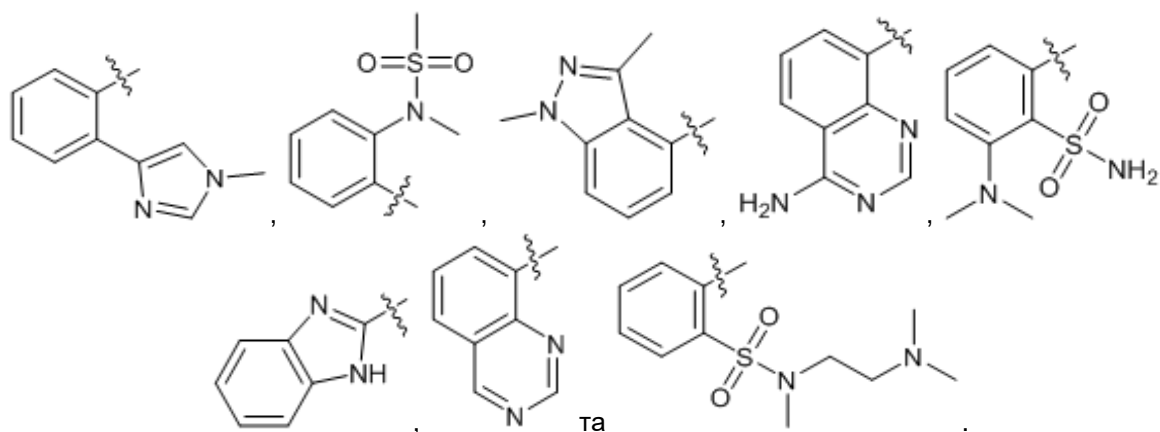
5





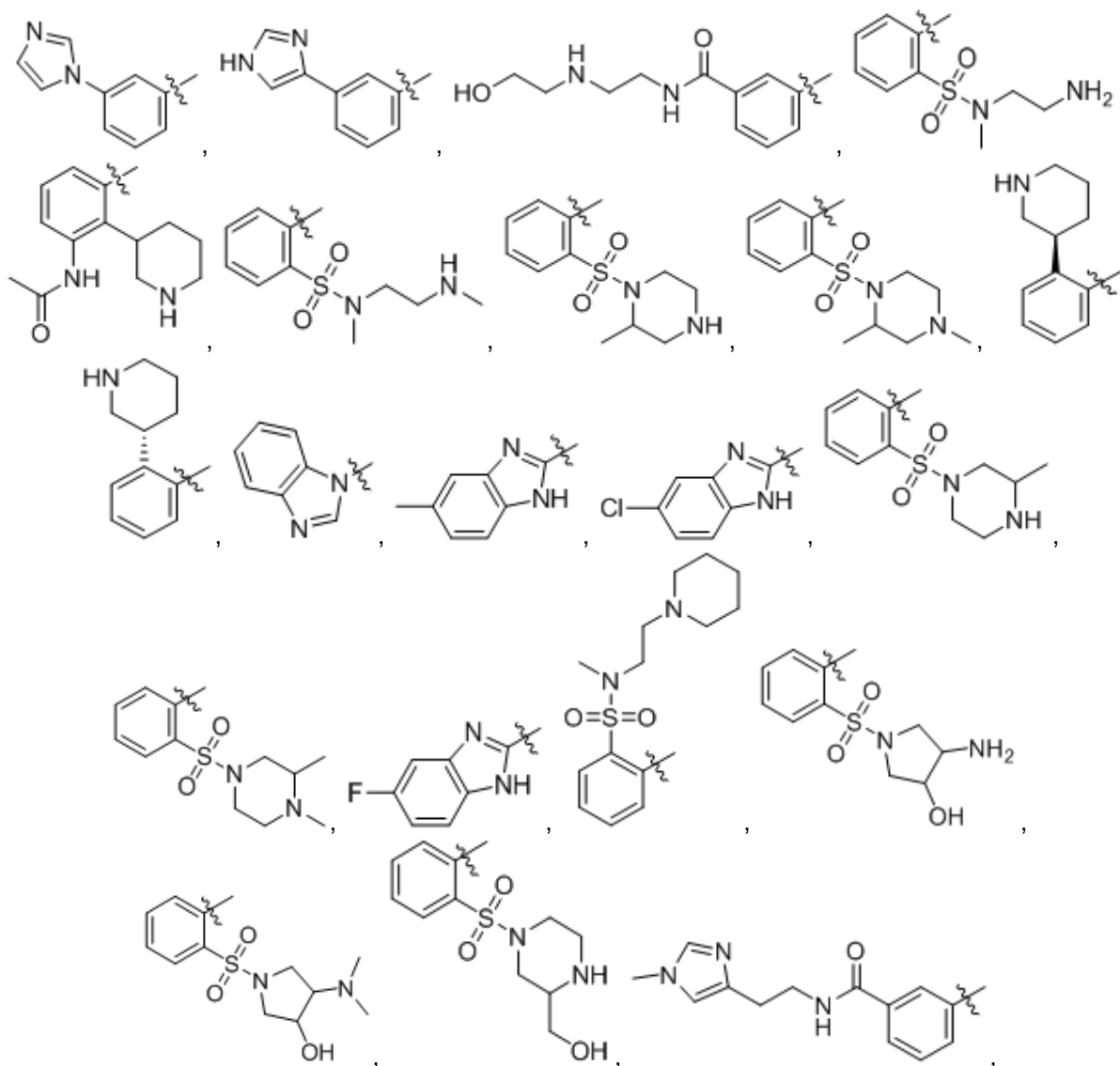
5

[00184] У деяких варіантах втілення винаходу Ag вибраний з групи, що складається з:



[00185] У деяких варіантах втілення винаходу Ar вибраний з групи, що складається з:

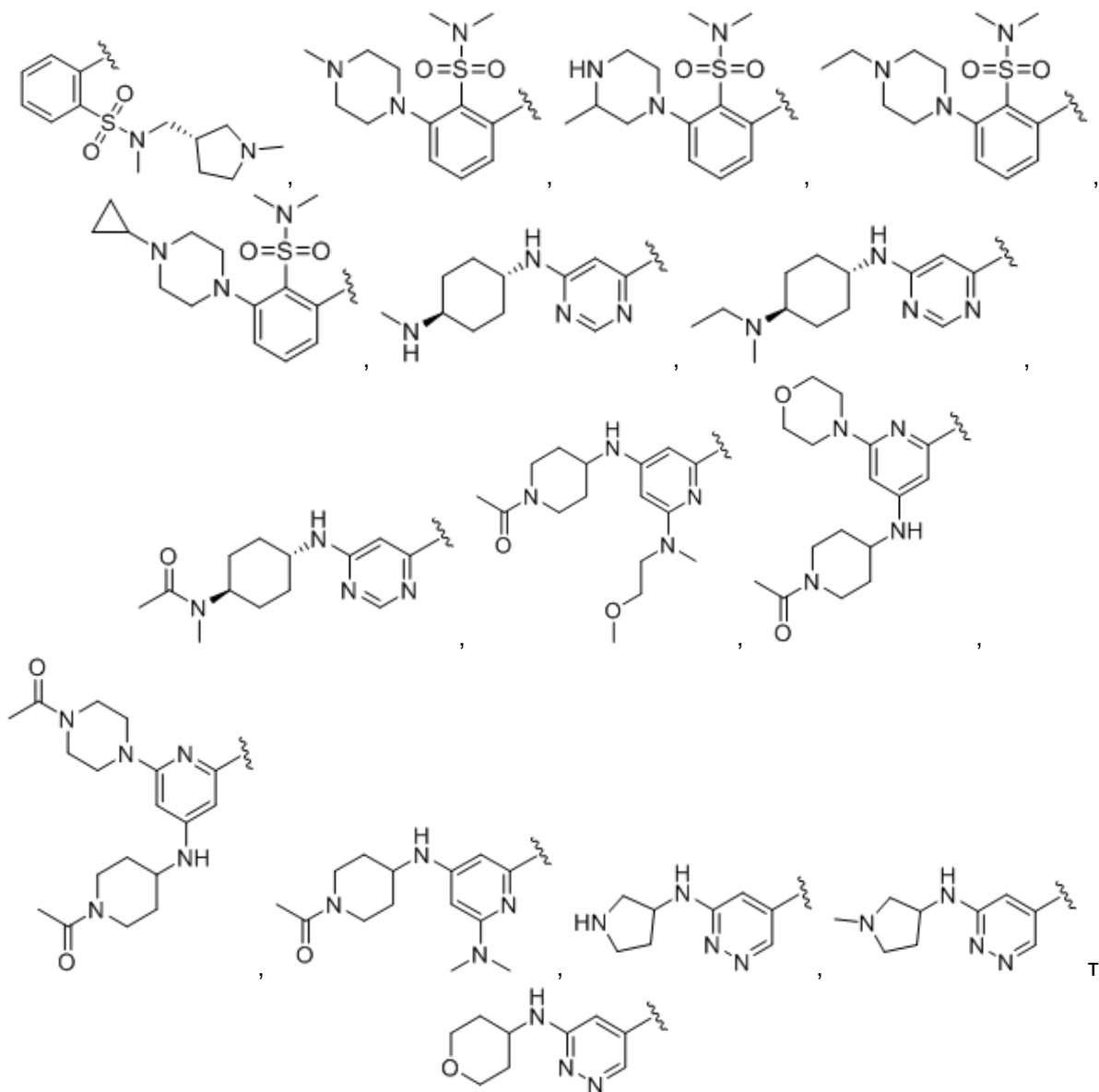
5



10



57

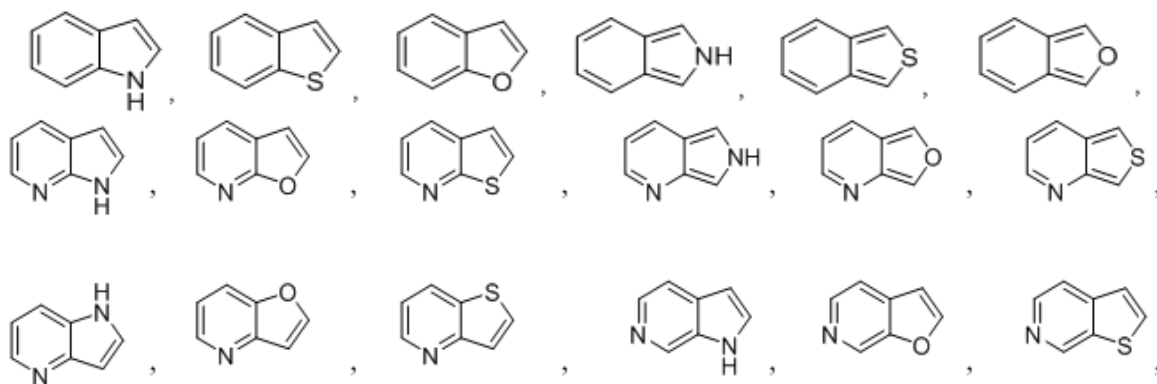


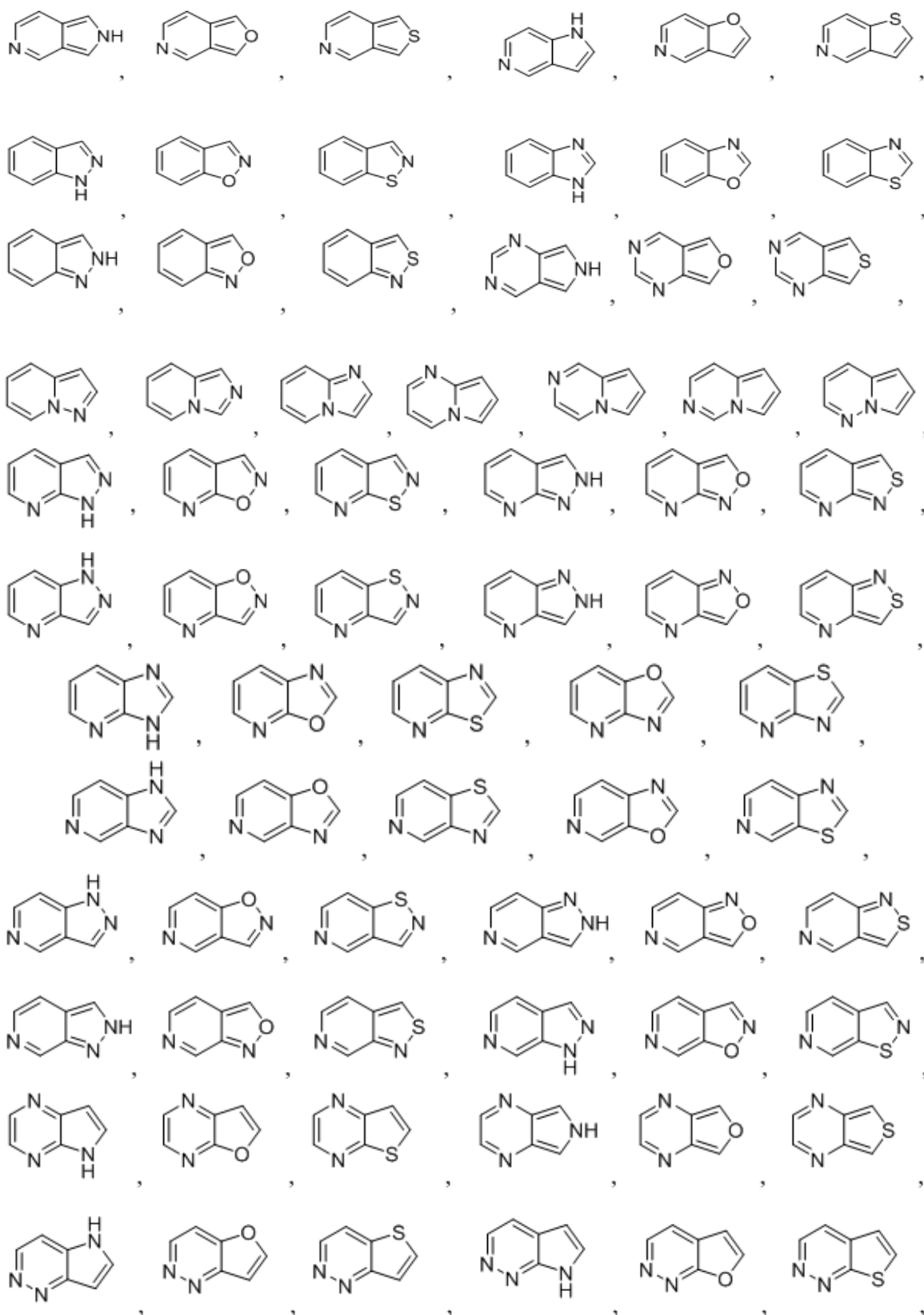
та

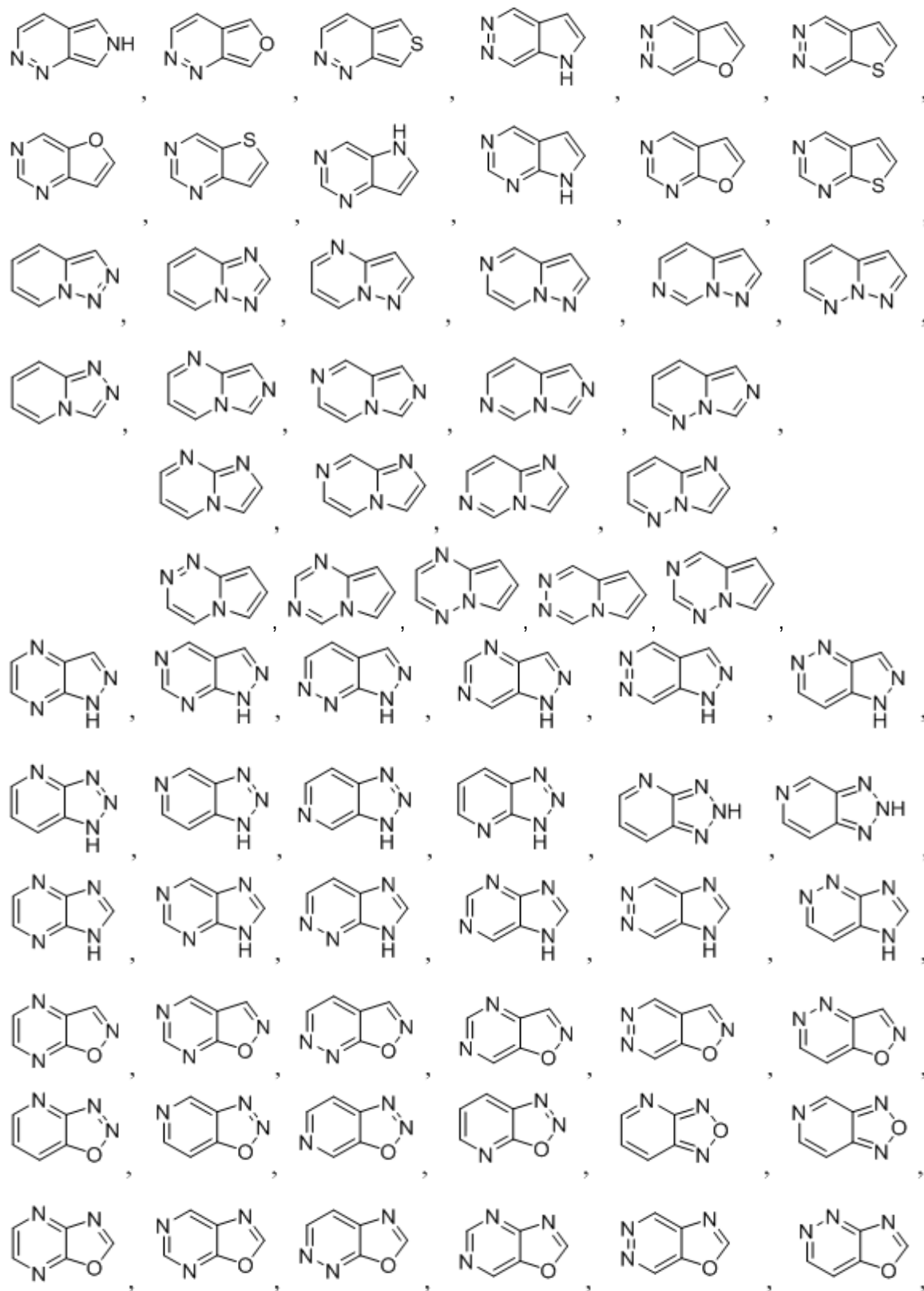
5

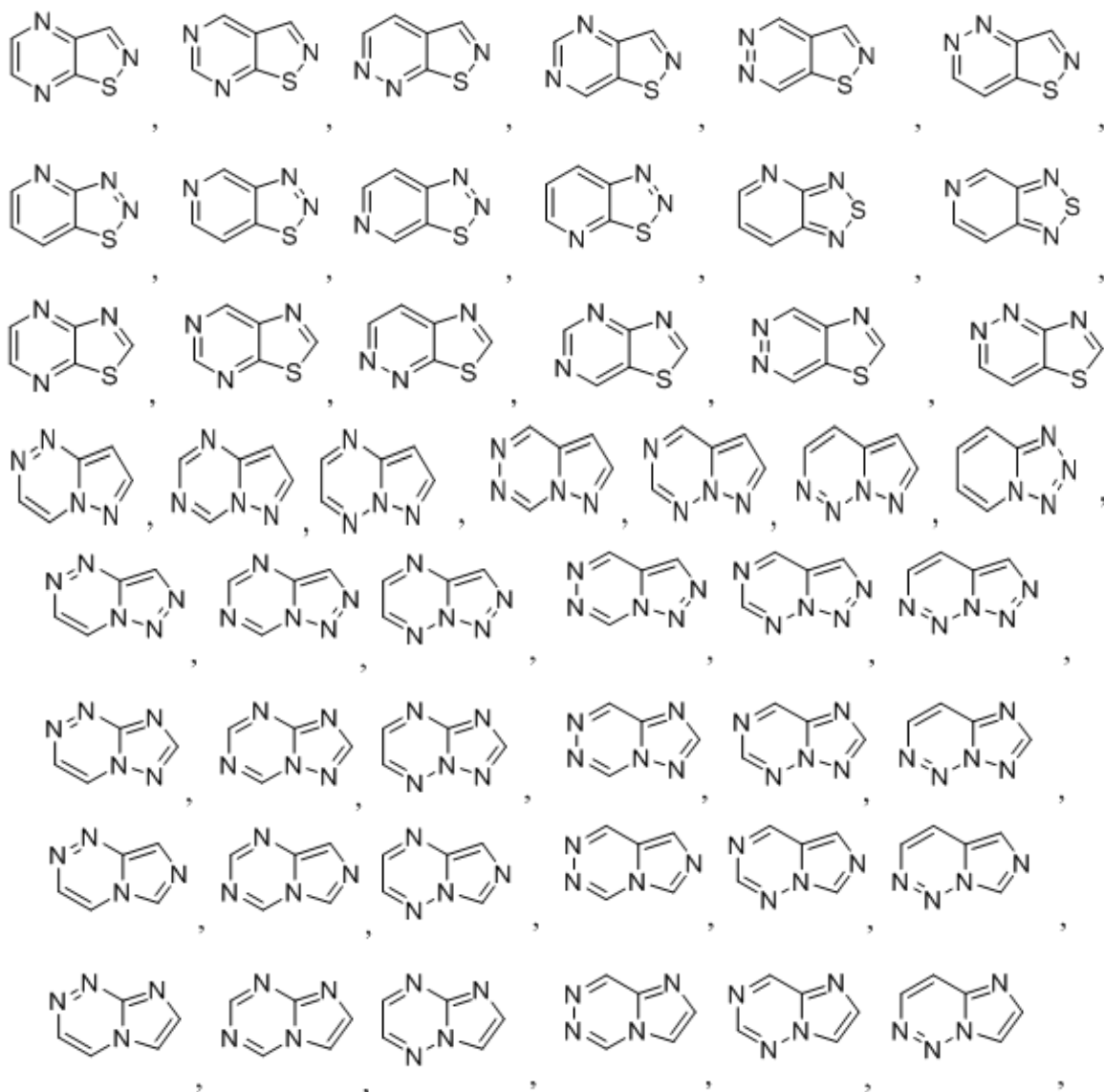
[00187] У деяких варіантах втілення винаходу Аг - 5,6-конденсована біциклічна гетероарильна кільцева система, така як одна з наступних:

10



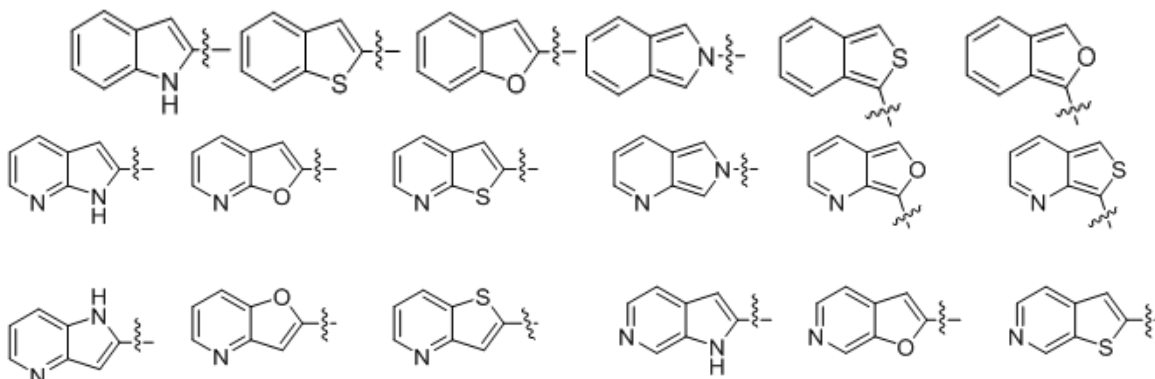


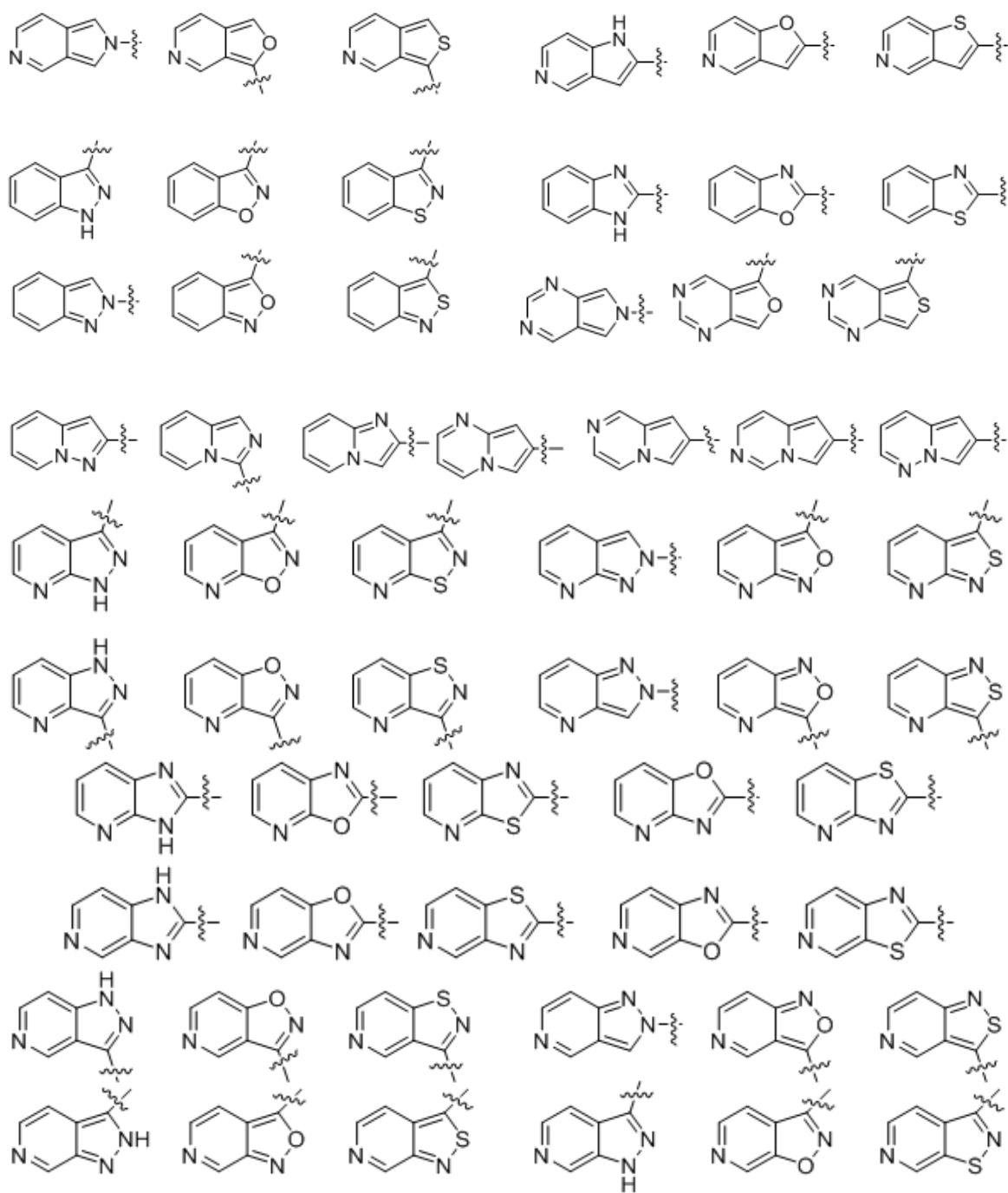




, де точкою приєднання може бути будь-який атом карбону або нітрогену, як дозволяє валентність, і кільця можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y , як дозволяє валентність.

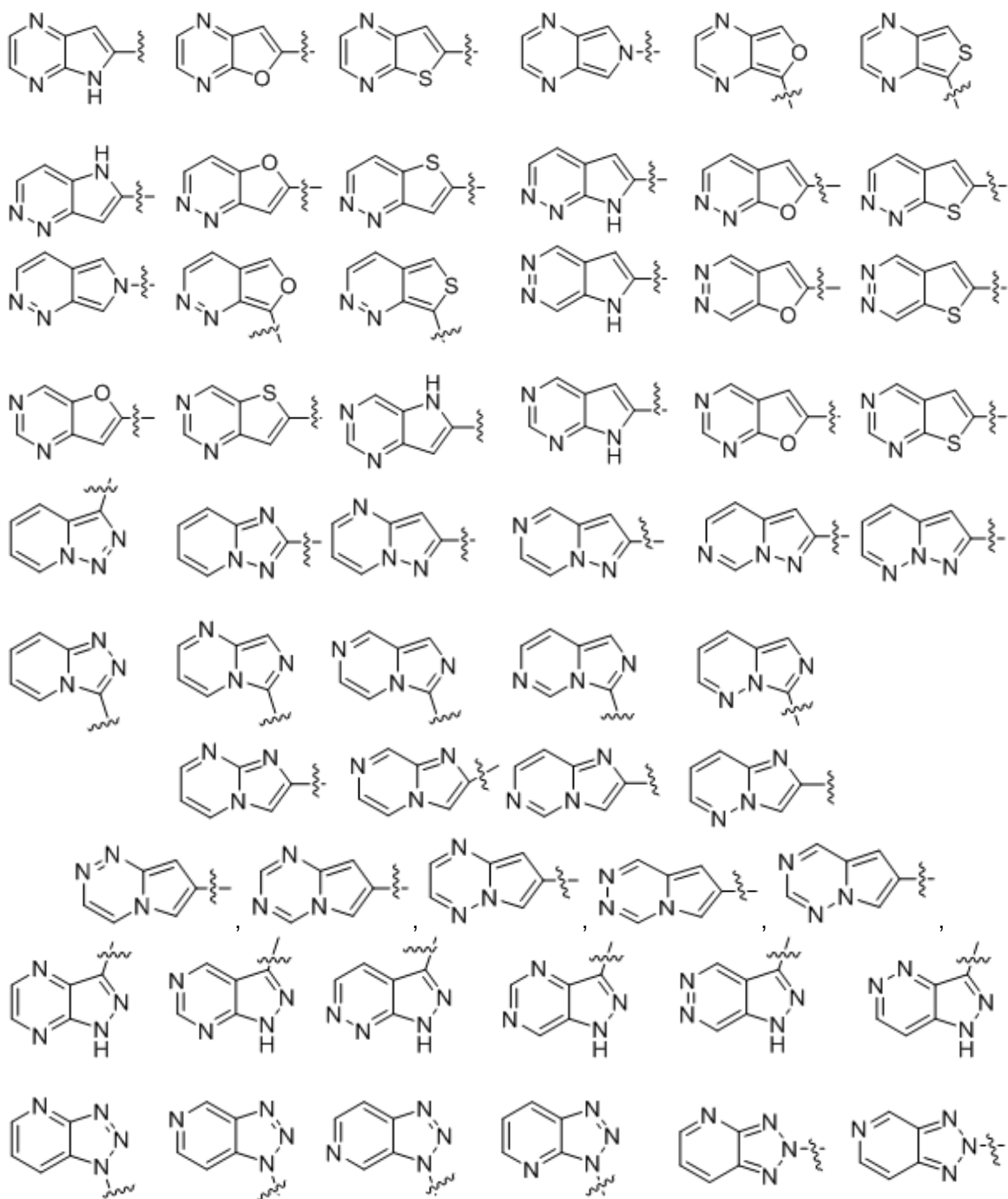
[00188] У деяких варіантах втілення винаходу Ar вибраний з групи, що складається з:



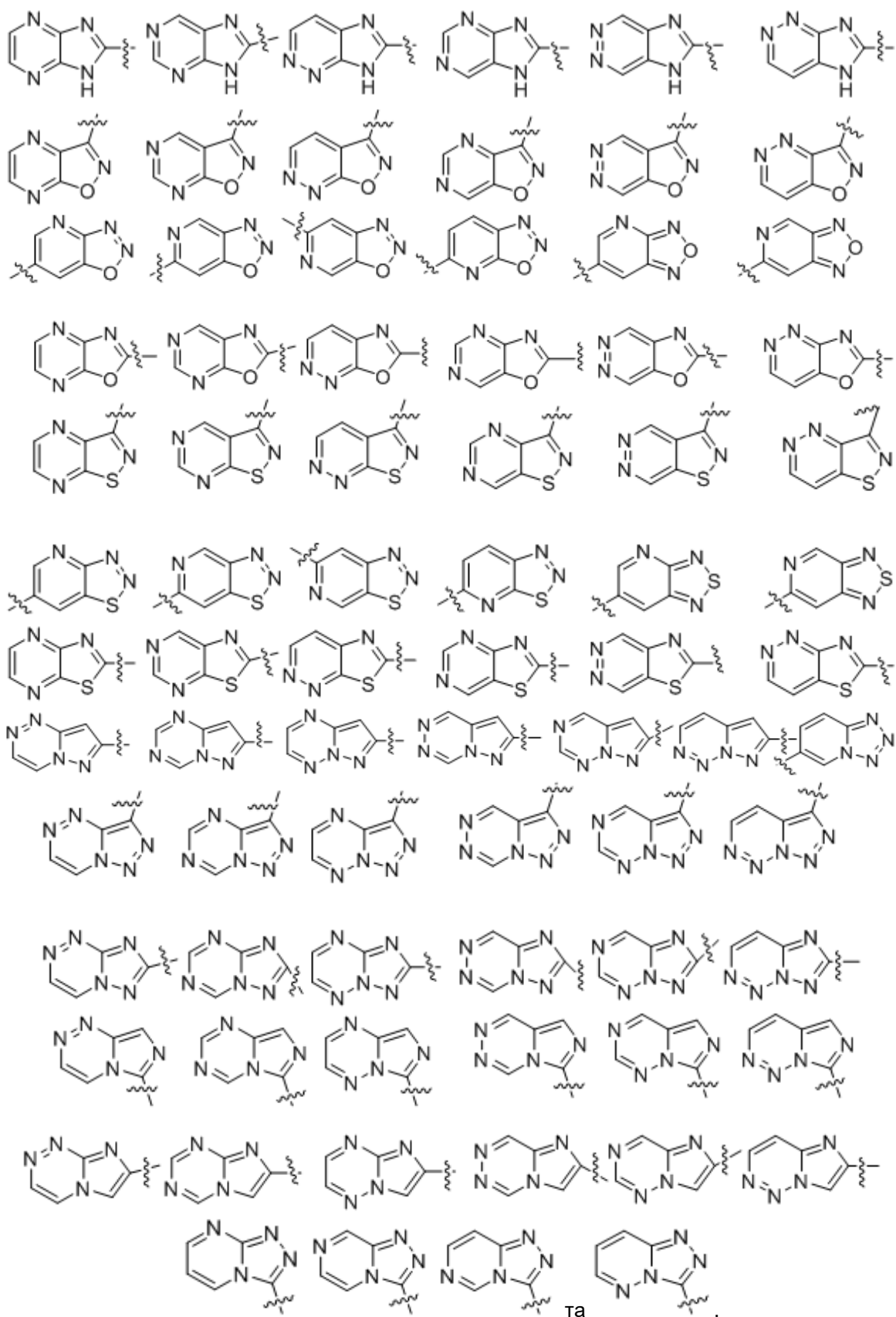


5

5

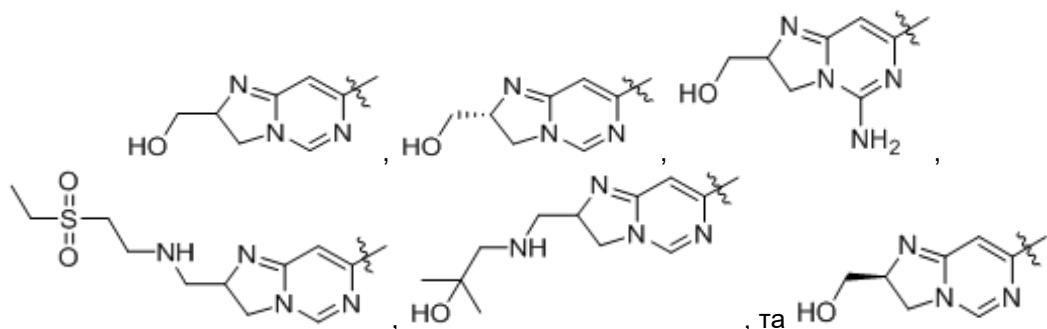


5

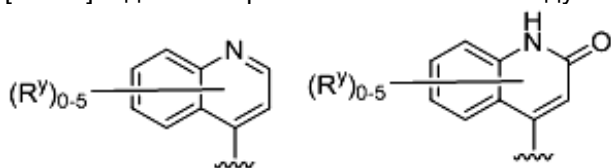


10

кожен з яких може бути заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y , як дозволяє валентність.
 [00189] У деяких варіантах втілення винаходу Ar - необов'язково заміщений гетероциклі (наприклад, необов'язково заміщений дигідроімідазо піримідиніл), вибраний з групи, що складається з:



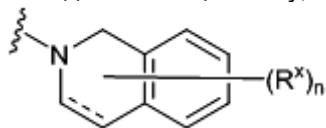
5 [00190] У деяких варіантах втілення винаходу Ar не означає будь-яку з наступних формул:



, де R^y є таким, як в загальному тут визначено.

[00191] Як позначено в загальному вище, кожен R^x незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, -OR' і -N(R'')₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - -CN. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - необов'язково заміщений C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - метил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - -CF₃. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - -OR' або -N(R'')₂. У деяких варіантах втілення винаходу R^x не означає -OR' або -N(R'')₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^x - -OCH₃. У деяких варіантах втілення винаходу R^x не означає -OCH₃.

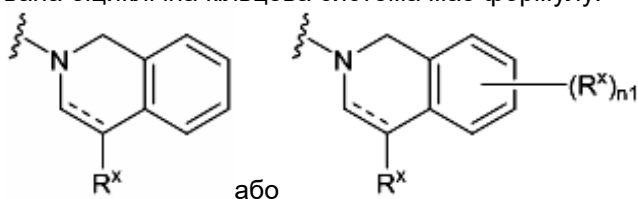
[00192] Як в цілому зрозуміло з наведеного вище опису, кільцева система:



20 - це конденсована біциклічна кільцева система, тобто фенільне кільце, конденсоване з нітрогеновмісним кільцем, в якій точка приєднання до основного фрагмента знаходиться на нітрогені, і в якій конденсована біциклічна система необов'язково заміщена (R^x)_n, де n і R^x мають значення, визначені в цьому описі. Як в цілому зрозуміло, кожен з атомів фенільного кільця і нітрогеновмісного кільця може бути незалежно необов'язково заміщеним R^x , як дозволяє валентність.

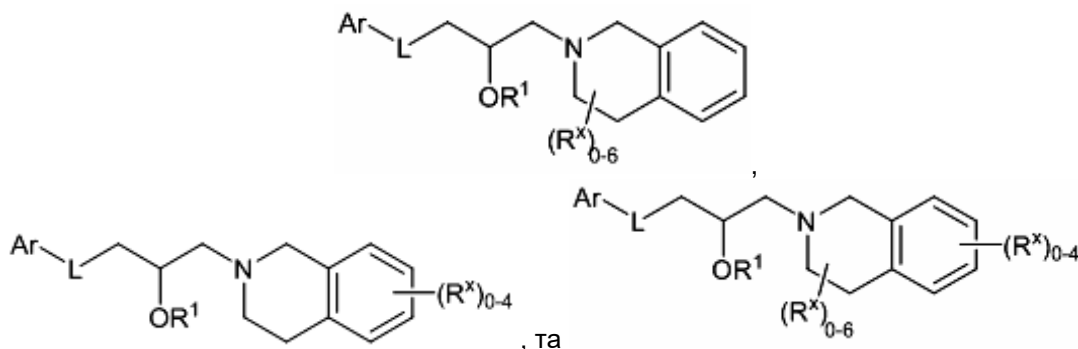
[00193] У деяких варіантах втілення винаходу конденсована біциклічна кільцева система необов'язково заміщена одним або більше R^x , за умови, що, коли нітрогеновмісне кільце заміщене в одному з положень альфа до нітрогену, R^x не означає -C(=O)R^{x1}, де R^{x1} - необов'язково заміщена аліфатична група, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений гетероарил, -OR^A, -N(R^B)₂, або -SR^A, де R^A і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу нітрогеновмісне кільце не містить замісника R^x . У деяких варіантах втілення винаходу тільки атоми фенільного кільця необов'язково заміщені одним або більше R^x .

[00194] У деяких варіантах втілення винаходу нітрогеновмісне кільце є необов'язково заміщеним, і конденсована біциклічна кільцева система має формулу:

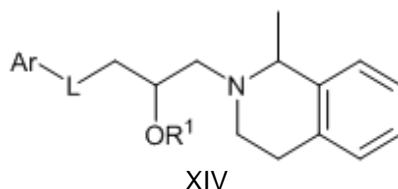


де R^x має значення, визначені в цьому описі, і n_1 дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

[00195] Таким чином, будь-якому фахівцю у даній галузі очевидно, що група R^x може бути прикріплена в будь-якому місці на тетрагідроізохіноліновому або дигідроізохіноліновому кільці. У деяких варіантах втілення винаходу група R^x прикріплена до фенілу тетрагідроізохінолінового або дигідроізохінолінового кільця. У деяких варіантах втілення винаходу група R^x прикріплена до тетрагідропіридинової або дигідропіридинової частини тетрагідроізохінолінового або дигідроізохінолінового кільця. У деяких варіантах втілення винаходу групи R^x прикріплені як до фенільної частини, так і тетрагідропіридинової (або дигідропіридинової) частини тетрагідроізохінолінового (або дигідроізохінолінового) кільця. Дивись, наприклад, структури, зображені нижче:



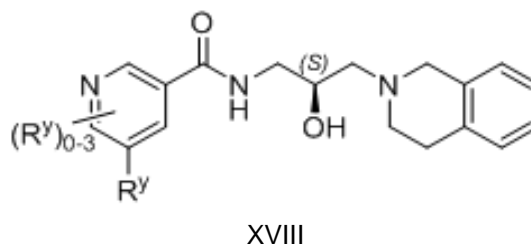
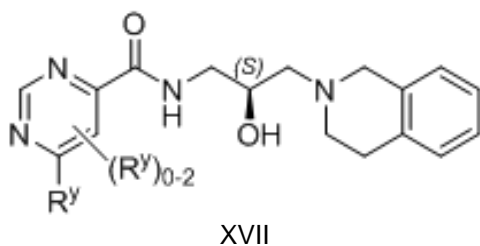
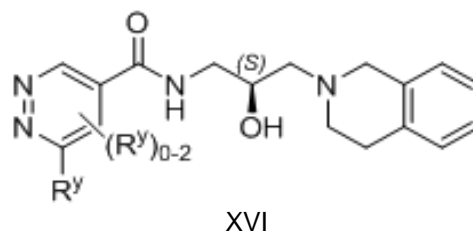
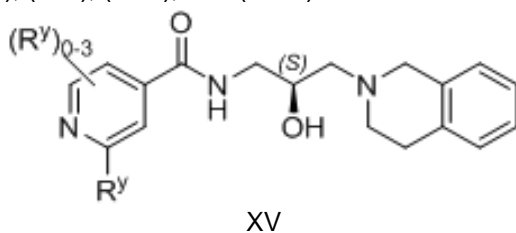
[00196] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XIV):



або її фармацевтично прийнятною сіллю.

[00197] Як позначено в загальному вище, n означає 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10. У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 0. У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 1. У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 2.

[00198] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XV), (XVI), (XVII), або (XVIII):

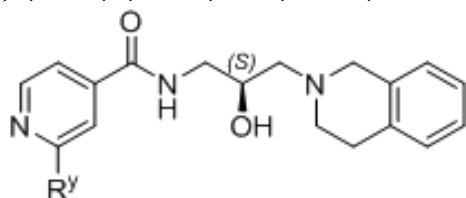


або її фармацевтично прийнятною сіллю, де кожен R^y для формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII) незалежно є таким, як визначено в цьому описі.

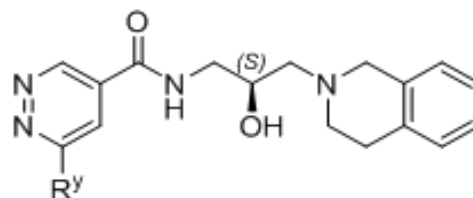
[00199] У деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), слід розуміти, що, коли нітрогеновмісний гетероарильний фрагмент має тільки один замісник R^y , R^y не означає галоген (наприклад, F або Cl) або необов'язково заміщений алкіл. У деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), коли нітрогеновмісний гетероарильний фрагмент має тільки один замісник R^y , R^y не означає галоген (наприклад, F або Cl) або C_{1-3} алкіл (наприклад, метил, етил,

н-пропіл або ізопропіл). У деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), коли нітрогеновмісний гетероарил має тільки один замісник R^y , R^y - $-N(R^B)_2$, де R^B є таким, як в загальному визначено в даному описі. У деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), коли нітрогеновмісний гетероарил має тільки один замісник R^y , R^y - $-N(R^B)_2$, і принаймні один R^B - необов'язково заміщений гетероциклі. У деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), коли нітрогеновмісний гетероарил має тільки один замісник R^y , R^y - $-NHR^B$, де R^B є таким, як в загальному визначено в цьому описі. В деяких варіантах формули (XV), (XVI), (XVII) або (XVIII), коли нітрогеновмісний гетероарил має тільки один замісник R^y , R^y - $-NHR^B$, де R^B - необов'язково заміщений гетероциклі.

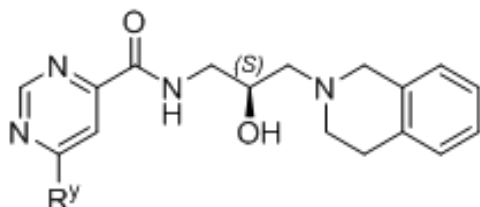
[00200] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a):



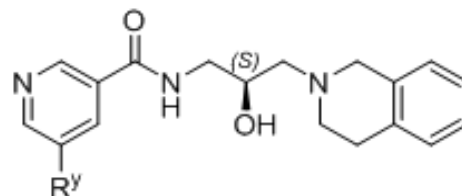
XV-a



XVI-a



XVII-a

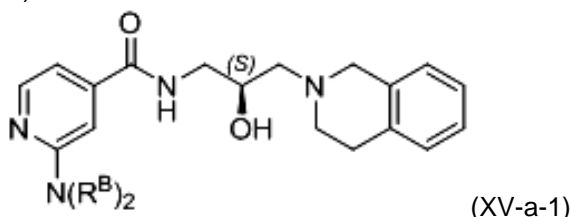


XVIII-a

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a) є таким, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-OR^A$, де R^A - $-(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений карбоциклі}), -(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероциклі})$ або $-(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероарил})$. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений гетероциклі. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-OR^A$, де R^A - необов'язково заміщений карбоциклі. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(R^B)_2$, де R^B - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$, де R^B - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$, де R^B - $-(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений карбоциклі})-$, $-(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероциклі})$ або $-(\text{необов'язково заміщений алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероарил})-$. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$, де R^B - необов'язково заміщений гетероциклі. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$, де R^B - необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-NHR^B$, де R^B - необов'язково заміщений циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a),

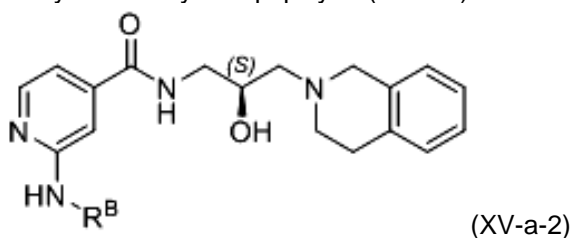
(XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(CH_3)R^B$. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(CH_3)R^B$, де R^B - не обов'язково заміщений алкіл, не обов'язково заміщений карбоцикліл, не обов'язково заміщений гетероцикліл, не обов'язково заміщений арил або не обов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(CH_3)R^B$, де R^B - -(не обов'язково заміщений алкіл)-(не обов'язково заміщений карбоцикліл)-, -(не обов'язково заміщений алкіл)-(не обов'язково заміщений гетероцикліл)- або -(не обов'язково заміщений алкіл)-(не обов'язково заміщений гетероарил)-. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - не обов'язково заміщений гетероцикліл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - не обов'язково заміщений гетероарил, а інший R^B - C_{1-4} -алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (XV-a), (XVI-a), (XVII-a) або (XVIII-a), R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - не обов'язково заміщений циклоалкіл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл.

[00201] У деяких варіантах формули (XV-a), в якій R^y - $-N(R^B)_2$, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-1):



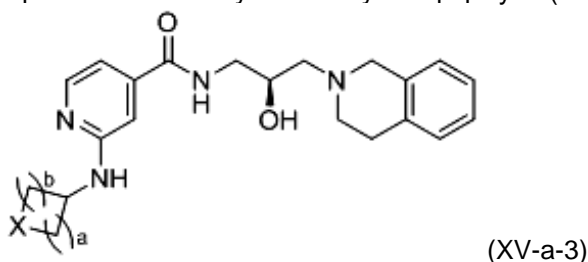
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^B є таким, як визначено в загальному в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце або не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце або 4- до 6-членне не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

[00202] У деяких варіантах здійснення формули (XV-a-1), в якій щонайменше один R^B - гідроген, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-2):



або її фармацевтичний прийнятною сіллю, де R^B є таким, як визначено в загальному в цьому описі. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце або не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце або не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - не обов'язково заміщене карбоциклічне кільце або не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

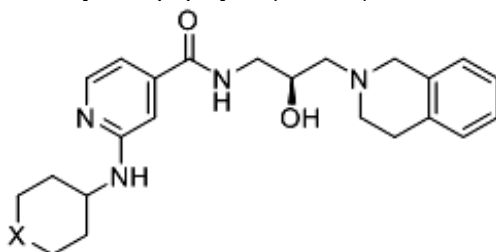
[00203] У деяких варіантах формули (XV-a-2), в якій R^B - не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-3):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де a і b в кожному випадку незалежно означають 1 або 2, і X - $-C(R^{Xc})_2$ -, $-O$ -, $-S$ - або $-NR^{Xn}$ -, де в кожному випадку R^{Xc} незалежно - гідроген, не обов'язково заміщений алкіл, не обов'язково заміщений карбоцикліл, не обов'язково заміщений гетероцикліл, не обов'язково заміщений арил або не обов'язково заміщений

гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2. У деяких варіантах втілення винаходу X - -O-. У деяких варіантах здійснення X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. В деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O-. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - $-NC(=O)CH_3$.

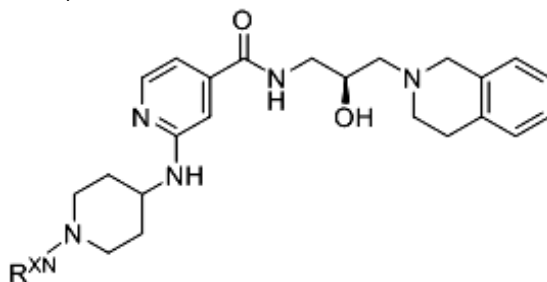
[00204] У деяких варіантах формули (XV-a-3), в якій а і b обидва дорівнюють 2, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-4):



(XV-a-4)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де X - $-C(R^{XC})_2$, -O-, -S-, або $-NR^{XN}$ -; в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу X - -O-. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NC(=O)CH_3$.

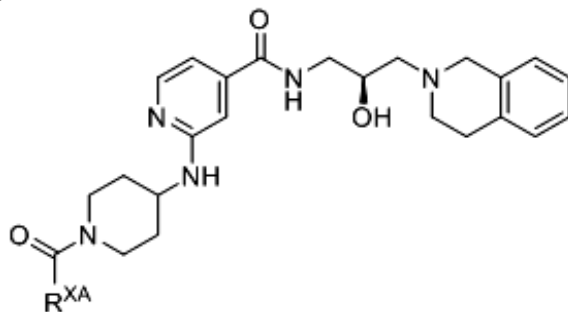
[00205] У деяких варіантах формули (XV-a-4), в якій X - $-NR^{XN}$ -, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-5):



(XV-a-5)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил.

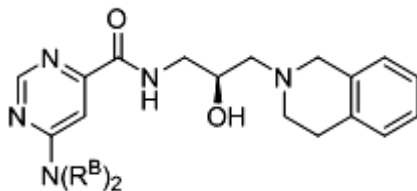
[00206] У деяких варіантах формули (XV-a-5), в якій $-NR^{XN}$ - $-C(=O)R^{XA}$, запропонована сполука є сполукою формули (XV-a-6):



(XV-a-6)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил.

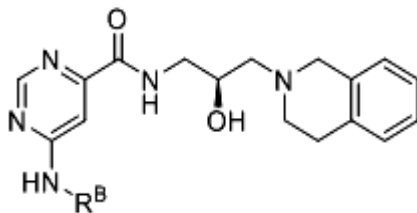
[00207] У деяких варіантах формули (XVII-a), в якій R^y - $-N(R^B)_2$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-1):



(XVII-a-1)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^B є таким, як визначено в загальному в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

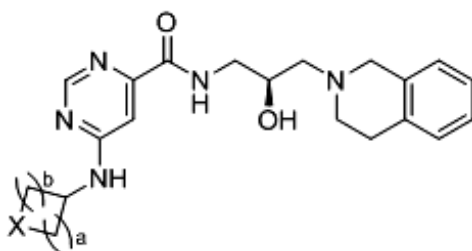
[00208] У деяких варіантах формули (XVII-a-1), в якій щонайменше один R^B - гідроген, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-2):



(XVII-a-2)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

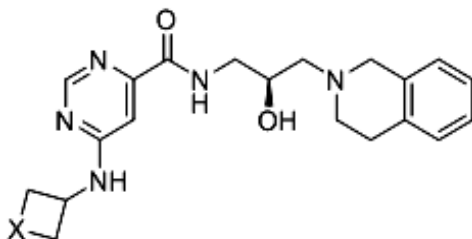
[00209] У деяких варіантах формули (XVII-a-2), в якій R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-3):



(XVII-a-3)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку а і b незалежно дорівнюють 1 або 2, і X - $-C(R^{XC})_2$ -, -O-, -S- або $-NR^{XN}$ -, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2. У деяких варіантах здійснення X - -O-. У деяких варіантах здійснення X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$, або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - $-NC(=O)CH_3$.

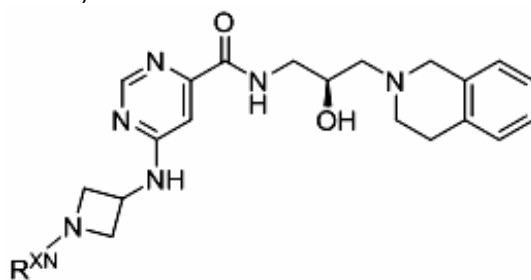
[00210] У деяких варіантах формули (XVII-a-3), в якій а і b дорівнюють 1, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-4):



(XVII-a-4)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де X - $-C(R)^{XC}_2$ -, -O-, -S- або $-NR^{XN}$ -, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу X - -O-. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. В деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NC(=O)CH_3$.

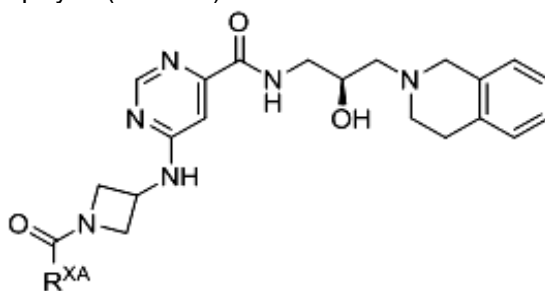
[00211] У деяких варіантах формули (XVII-a-4), в якій X - $-NR^{XN}$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-5):



(XVII-a-5)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил.

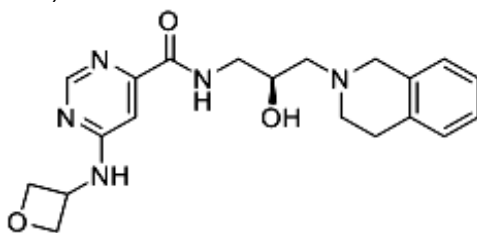
[00212] У деяких варіантах формули (XVII-a-5), в якій $-NR^{XN}$ - $-C(=O)R^{XA}$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-6):



(XVII-a-6)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил.

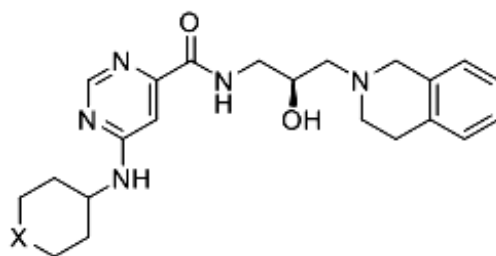
[00213] У деяких варіантах формули (XVII-a-4), в якій X - $-NR^{XN}$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-7):



(XVII-a-7)

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

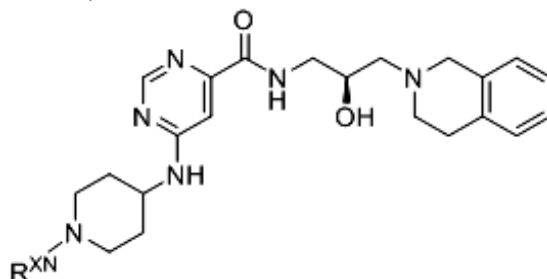
[00214] У деяких варіантах формули (XVII-a-3), в якій a і b дорівнюють 2, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-8):



(XVII-a-8)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де X - $-C(R^{XC})_2-$, -O-, -S- або $-NR^{XN}-$, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або
 5 необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений
 10 гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу X - -O-. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах
 15 втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NC(=O)CH_3$.

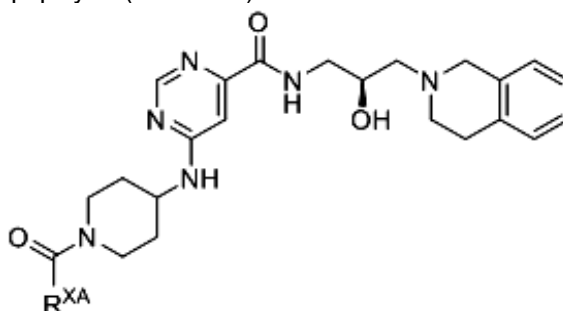
[00215] У деяких варіантах формули (XVII-a-8), в якій X - $-NR^{XN}-$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-9):



(XVII-a-9)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна
 20 група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У
 25 деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил.
 30 метил.

[00216] У деяких варіантах формули (XVII-a-9), в якій $NR^{XN}-$ - $-C(=O)R^{XA}$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-10):

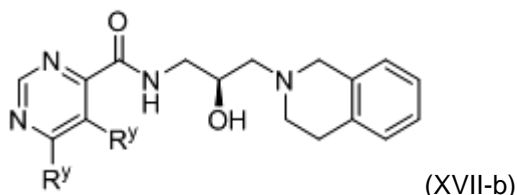


(XVII-a-10)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^{XA} - гідроген, необов'язково заміщений алкіл,
 35 необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково

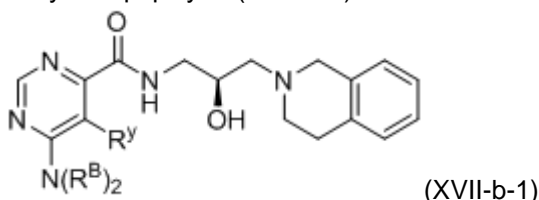
заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу R^{XA} - метил.

5 [00217] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XVII-b):



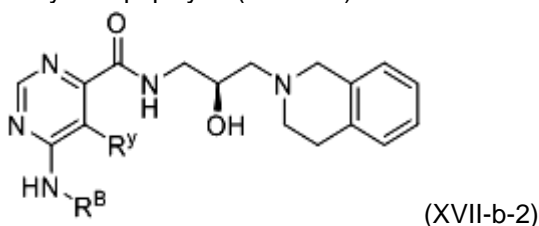
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку R^y є таким, як в загальному визначено в цьому описі.

10 [00218] У деяких варіантах формули (XVII-b), в якій щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-b-1):



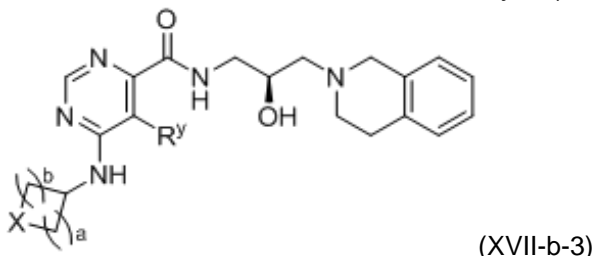
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y і в кожному випадку R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

15 [00219] У деяких варіантах формули (XVII-b-1), в якій щонайменше один R^B - гідроген, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-b-2):



або фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах формули (XV-a-2), R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

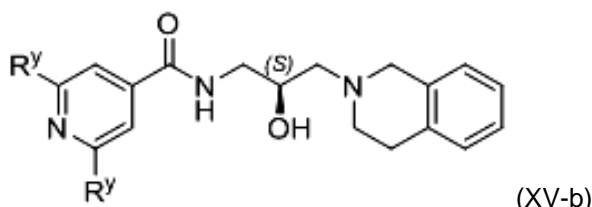
25 [00220] У деяких варіантах формули (XVII-b-2), в якій R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, запропонована сполука є сполукою формули (XVII-b-3):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку a і b незалежно дорівнюють 1 або 2, і X - $-C(R^{XC})_2-$, $-O-$, $-S-$ або $-NR^{XN}-$, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил,

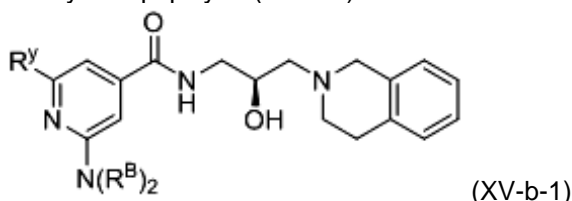
необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1. У деяких варіантах втілення винаходу а і b дорівнюють 2. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-O-$. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - $-O-$ або $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - $-O-$ або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O-$ або $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O-$ або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O-$ або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - $-O-$ або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - $-NC(=O)CH_3$.

[00221] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XV-b):



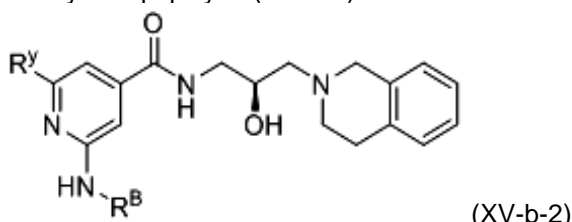
25 або її фармацевтично прийнятною сіллю, де кожен R^y є таким, як в загальному визначено в цьому описі.

[00222] У деяких варіантах формули (XV-b), в якій щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, запропонована сполука є сполукою формули (XV-b-1):



30 або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членний необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

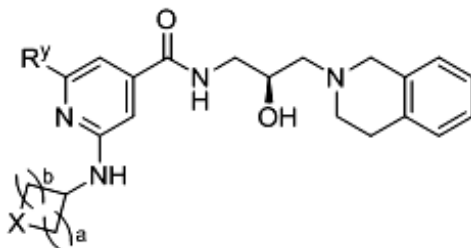
35 [00223] У деяких варіантах формули (XV-b-1), в якій щонайменше один R^B - гідроген, запропонована сполука є сполукою формули (XV-b-2):



40 або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце.

заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

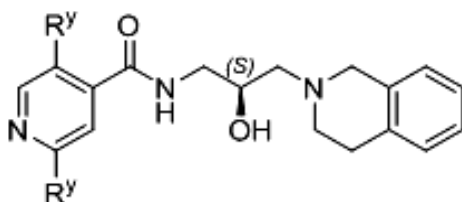
[00224] У деяких варіантах формули (XV-b-2), в якій R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, запропонована сполука є сполукою формули (XV-b-3):



(XV-b-3)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку a і b незалежно дорівнюють 1 або 2, і X - $-C(R^{XC})_2$ -, $-O$ -, $-S$ - або $-NR^{XN}$ -, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 1. У деяких варіантах втілення винаходу a і b дорівнюють 2. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-O$ -. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу a і b , кожен незалежно, дорівнюють 1 або 2; і X - $-O$ - або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу a і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - $-O$ - або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O$ - або $-NR^{XN}$ -, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O$ - або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O$ - або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 1; і X - $-O$ -. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 2; і X - $-O$ - або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу a і b обидва дорівнюють 2; і X - $-NC(=O)CH_3$.

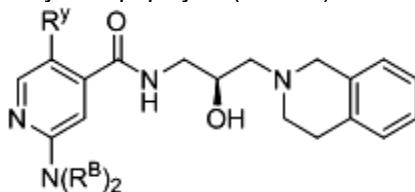
[00225] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XV-c):



(XV-c)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку R^y є таким, як в загальному визначено в цьому описі.

[00226] У деяких варіантах формули (XV-c), в якій щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, запропонована сполука є сполукою формули (XV-c-1):

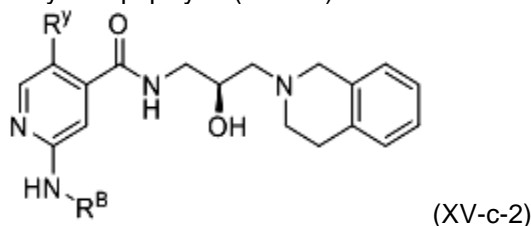


(XV-c-1)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^y і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - необов'язково

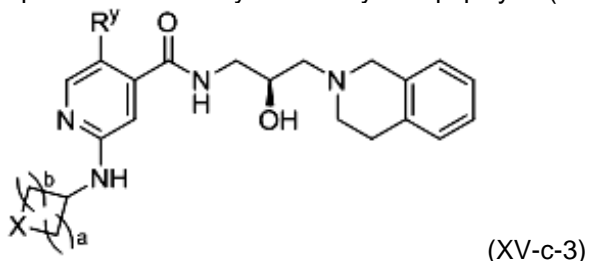
заміщене карбоциклічне або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

[00227] У деяких варіантах формули (XV-c-1), в якій щонайменше один R^B - гідроген, запропонована сполука є сполукою формули (XV-c-2)



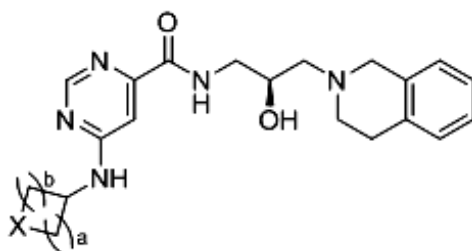
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^Y і R^B є такими, як в загальному визначено в цьому описі. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце або необов'язково заміщене гетероциклічне кільце. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, наприклад, 4- до 6-членне необов'язково заміщене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах втілення винаходу R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, наприклад, або 4- до 6-членне необов'язково заміщене гетероциклічне кільце.

[00228] У деяких варіантах формули (XV-c-2), в якій R^B - необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, запропонована сполука є сполукою формули (XV-c-3):



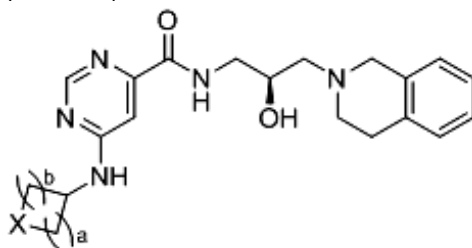
або її фармацевтично прийнятною сіллю, де в кожному випадку а і b незалежно дорівнюють 1 або 2, і X - $-C(R^{XC})_2-$, -O-, -S- або $-NR^{XN}-$, де в кожному випадку R^{XC} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R^{XN} незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену; R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1. У деяких варіантах втілення винаходу а і b дорівнюють 2. У деяких варіантах втілення винаходу X - -O-. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як визначено в загальному вище. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - необов'язково заміщений алкіл, $-C(=O)R^{XA}$ або захисна група нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу X - $-NR^{XN}-$, де R^{XN} - $-C(=O)R^{XA}$, де R^{XA} - метил, етил, n-пропіл, ізо-пропіл, циклопропіл або циклобутил. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b кожен незалежно дорівнюють 1 або 2; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NR^{XN}-$, де R^{XN} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)R^{XA}$, де R^{XA} є таким, як в загальному визначено вище. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 1; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - -O- або $-NC(=O)CH_3$. У деяких варіантах втілення винаходу а і b обидва дорівнюють 2; і X - $-NC(=O)CH_3$.

[00229] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою формули (XVII-a-3):



(XVII-a-3).

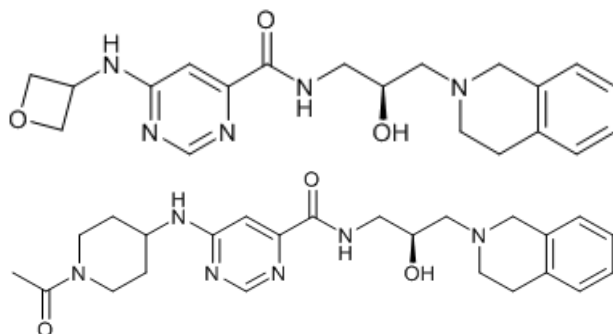
[00230] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є гідрохлоридною сіллю сполуки формули (XVII-a-3):



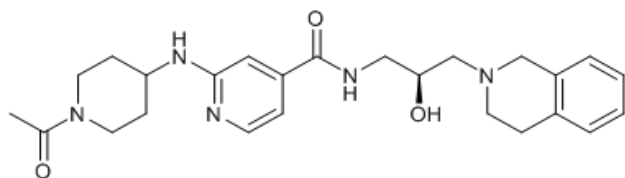
(XVII-a-3).

- 5 [00231] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), запропонована сполука знаходиться у вигляді вільної основи. У деяких варіантах втілення винаходу наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), запропонована сполука знаходиться у вигляді
- 10 фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновану фармацевтично прийнятну сіль отримують з соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти, хлорної кислоти, оцтової кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, янтарної кислоти або маленової кислоти. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою фармацевтично прийнятною
- 15 сіллю є адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гепаноат, гексаноат, гідроїодид, 2-гідроксі-етансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2- нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-
- 20 толуолсульфонат, ундеканоат або валерат. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлорид. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою фармацевтично прийнятною сіллю є сіль винної кислоти. У деяких
- 25 варіантах втілення винаходу запропонованою фармацевтично прийнятною сіллю є монотартратна сіль. У деяких варіантах втілення винаходу запропонованою фармацевтично прийнятною сіллю є бітартратна сіль.

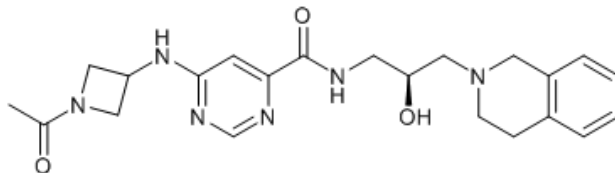
[00232] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою одієї з наступних формул:



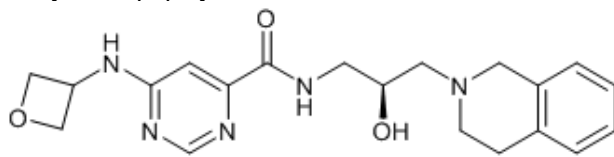
30



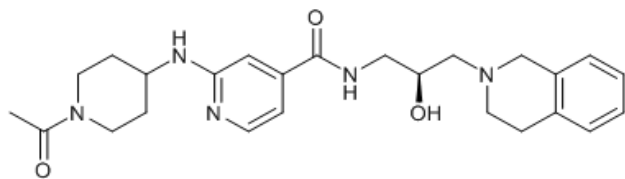
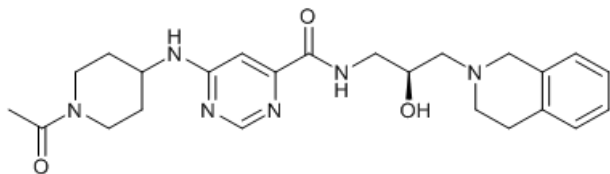
або



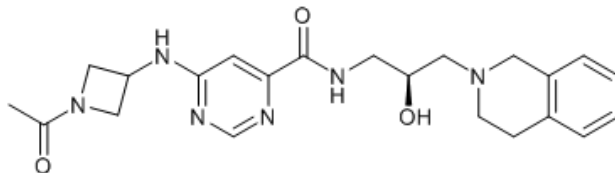
[00233] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є гідрохлоридною сіллю сполуки однієї з наступних формул:



5

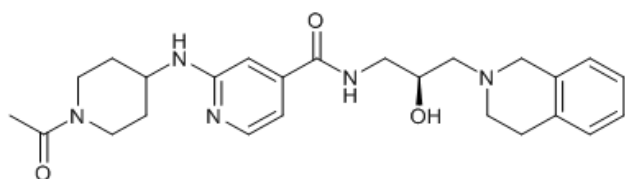
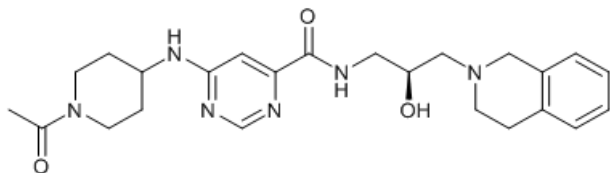
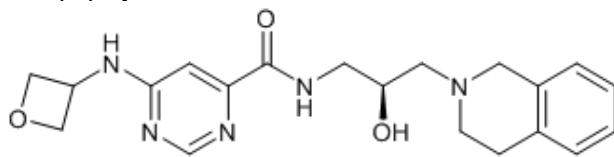


або

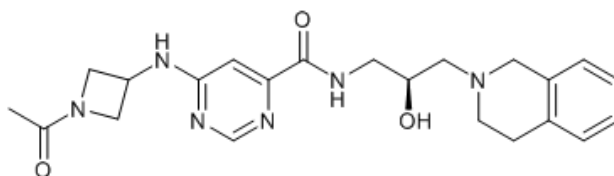


[00234] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є тартратною сіллю сполуки однієї з наступних формул:

10



або



[00235] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є монотартратною сіллю. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є бітартратною сіллю.

[00236] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - галоген. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - флюор. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - хлор. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -CN.

[00237] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу R^y - -OR^A, де R^A - -(необов'язково заміщений алкіл)-(необов'язково заміщений карбоцикліл)-, -(необов'язково заміщений алкіл)-(необов'язково заміщений гетероцикліл)- або -(необов'язково заміщений алкіл)-(необов'язково заміщений гетероарил)-. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - незаміщений C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метокси, етокси або пропокс. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метокси. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - заміщений C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OCH₂CH₂N(CH₃)₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений 4- до 7-членний гетероцикліл, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - оксетаніл, тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений піперидиніл або необов'язково заміщений піперазиніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -OR^A, де R^A - необов'язково заміщений циклоалкіл.

[00238] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - -N(R^B)₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(R^B)₂, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(R^B)₂, де кожен R^B незалежно - гідроген або C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NHR^B. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NHR^B, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(C₁₋₆ алкіл)₂, -NH(C₁₋₆ алкіл) або -NH₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NH₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NHCH₃. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(CH₃)₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(CH₃)R^B, де кожен R^B незалежно - гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(R^B)₂, де кожен R^B незалежно - гідроген або C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NHR^B. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(C₁₋₆ алкіл)₂, -NH(C₁₋₆ алкіл) або -NH₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -NH₂. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - -N(R^B)₂, -NHR^B або -N(CH₃)R^B, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^B - -N(R^B)₂, -NHR^B або -N(CH₃)R^B, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений 4- до 7-членний гетероцикліл, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфуру. У деяких варіантах втілення винаходу

щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$ або $-N(CH_3)R^B$, де щонайменше один R^B - оксетаніл, тетрагідропіраніл або тетрагідрофураніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$ або $-N(CH_3)R^B$, де щонайменше один R^B - необов'язково заміщений піперидиніл або необов'язково заміщений піперазиніл. У деяких варіантах втілення винаходу

5 щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, $-NHR^B$ або $-N(CH_3)R^B$, де щонайменше один R^B - $-(\text{необов'язково заміщений } C_{1-6} \text{ алкіл})-(C_{1-6} \text{ алкіл гетероцикліл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - необов'язково заміщений гетероцикліл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - необов'язково заміщений гетероарил, а інший R^B - C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах втілення

10 винаходу щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$, де один R^B - необов'язково заміщений циклоалкіл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл.

[00239] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - необов'язково заміщена аліфатична група. В деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - незаміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метил, етил, або пропіл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - метил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CF_3$, $-CHF_2$ або $-CH_2F$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, додатково заміщений необов'язково заміщеним арилом, гетероарилом або гетероциклілом. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - бензил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})-(\text{необов'язково заміщений арил})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероарил})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})-(\text{необов'язково заміщений гетероцикліл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})$ -арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})$ -гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-(C_{1-6} \text{ алкіл})$ -гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -арил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-CH_2$ -гетероцикліл.

[00240] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)NHR^B$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)NH_2$. В деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений 5- до 6-членний гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений морфолініл.

[00241] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NHR^B$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NH_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$, де жоден R^B не означає гідроген. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ алкіл})$ або $-SO_2N(C_{1-6} \text{ алкіл})_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$, де групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероцикліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2$ -морфолініл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2$ -піперидиніл, -

55 $-SO_2$ -піперазиніл або $-SO_2$ -піперидиніл.

[00242] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - $-SO_2R^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2R^A$, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-SO_2(C_{1-6} \text{ алкіл})$. У деяких варіантах

60

втілення винаходу щонайменше один R^y — $-\text{SO}_2\text{CH}_3$. В деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, де R^A - необов'язково заміщена аліфатична група. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

[00243] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - $-\text{N}(\text{R}^B)\text{C}(\text{O})\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

[00244] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - $-\text{N}(\text{R}^B)\text{SO}_2\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHSO}_2\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})\text{SO}_2\text{R}^A$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ або $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})\text{SO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$.

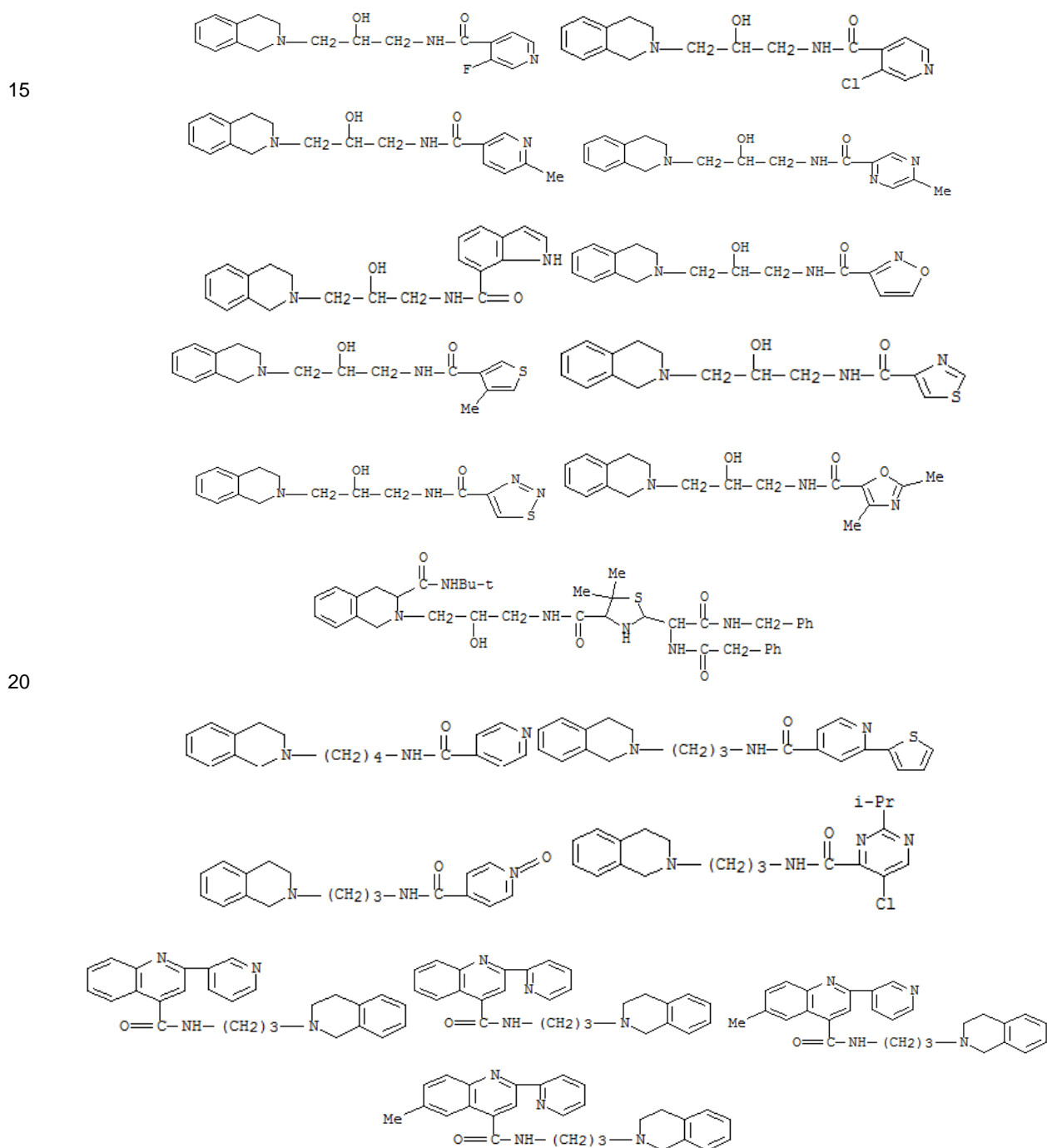
[00245] У деяких варіантах втілення винаходу, наприклад, для формули (A) і будь-якої з її підроду, наприклад, для формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), щонайменше один R^y - необов'язково заміщений гетероциклі, необов'язково заміщений карбоциклі, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероциклі, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5-членний гетероциклі, що має один гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піролідиніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - піролідиніл, гідроксипіролідиніл або метилпіролідиніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має один гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піперидиніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі, що має два гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піперидиніл, метилпіперидиніл, піперазиніл, метилпіперазин, ацетилпіперазиніл, метилсульфонілпіперазиніл, азиридиніл або метилазиридиніл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5-членний гетероарил, що має один гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 5-членний гетероарил, що має два гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену, кисню і сульфору. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений 6-членний гетероарил, що має 1-3 атома нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піразоліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений імідазоліл. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піридил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піримідил. У деяких варіантах втілення винаходу щонайменше один R^y являє піразоліл, метилпіразоліл, імідазоліл або метилімідазоліл.

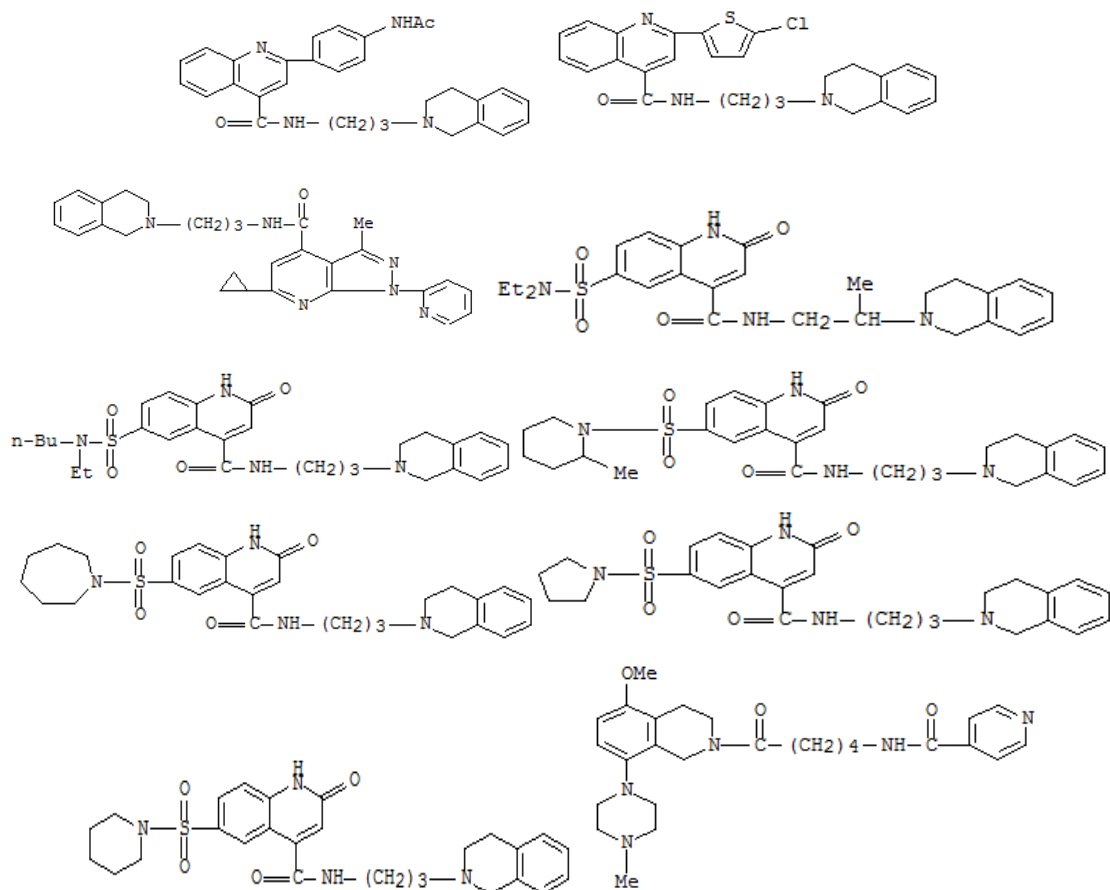
[00246] Як в загальному позначено вище, R^{A1} і R^{A2} незалежно являють собою гідроген, заміщений або незаміщений C_{1-3} алкіл, заміщений або незаміщений ацил або захисну групу нітрогену. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} - гідроген. У деяких варіантах втілення

[illegible]

[00247] Як в загальному позначено вище, R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного 3-6-членного гетероциклічного кільця. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного азетидину. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного піролідину. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного піперидину. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного піперазину. У деяких варіантах втілення винаходу R^{A1} і R^{A2} можуть бути взяті разом з проміжним атомом нітрогену з утворенням заміщеного або незаміщеного морфоліну.

[00248] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука не є сполукою будь-якої з наступних формул:





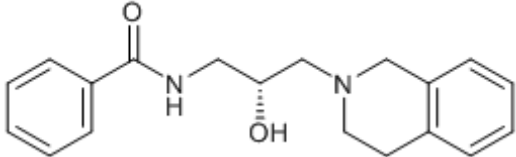
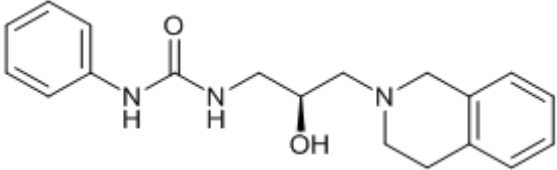
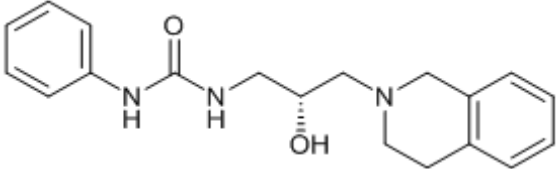
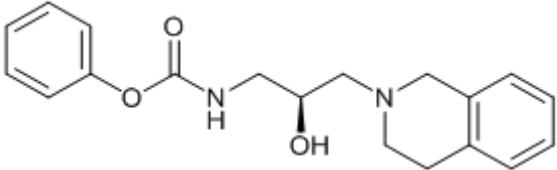
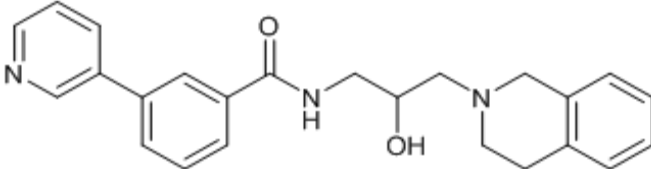
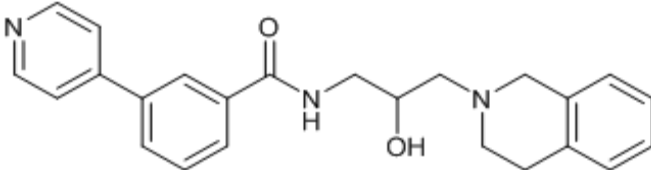
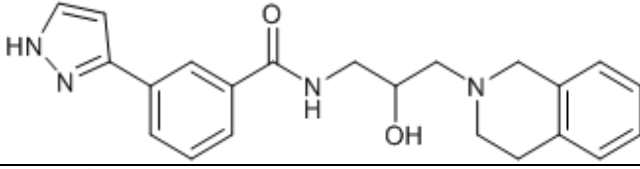
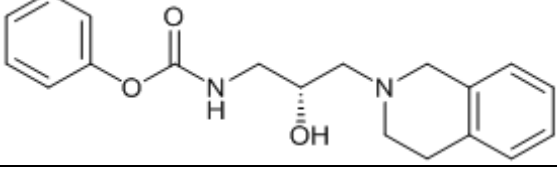
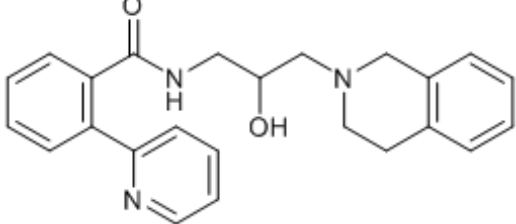
5

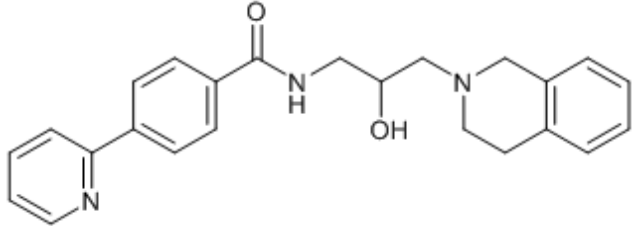
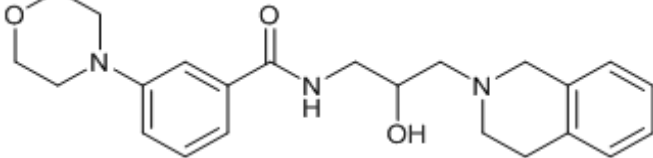
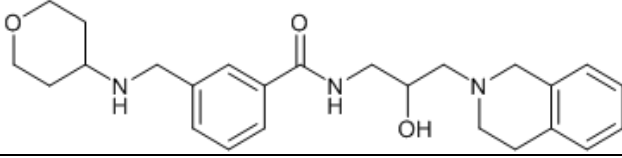
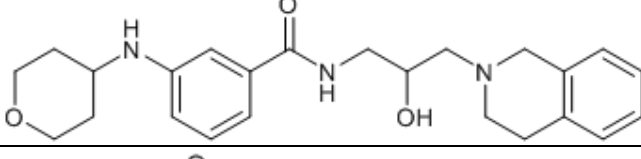
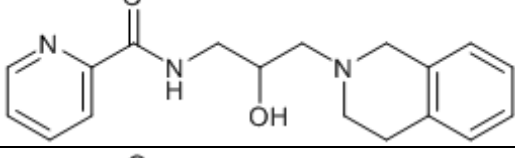
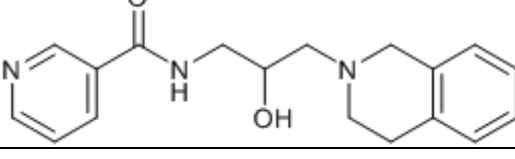
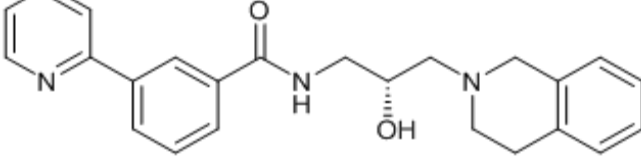
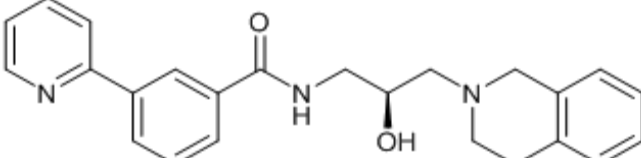
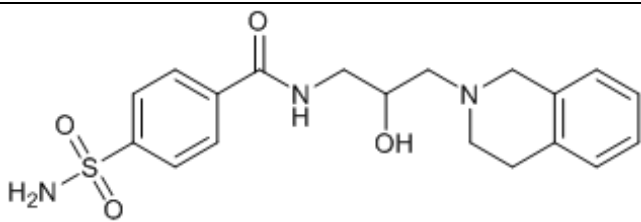
[00249] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1А, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

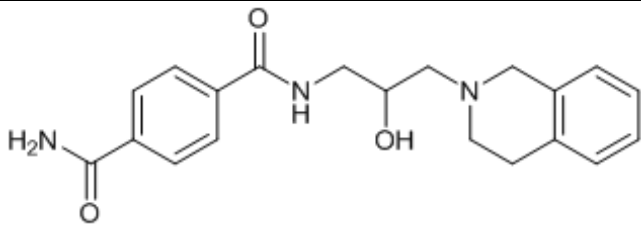
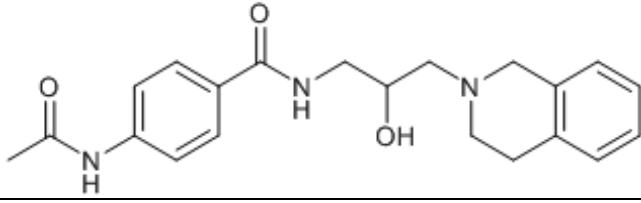
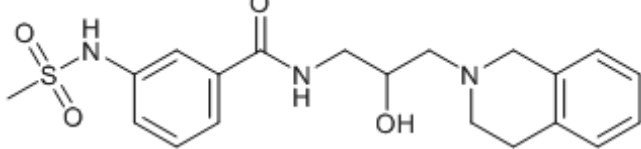
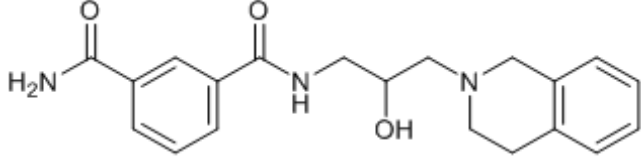
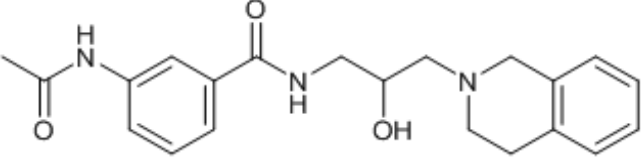
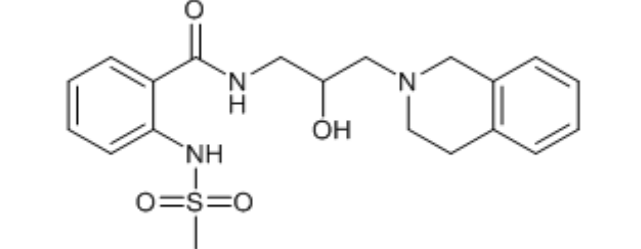
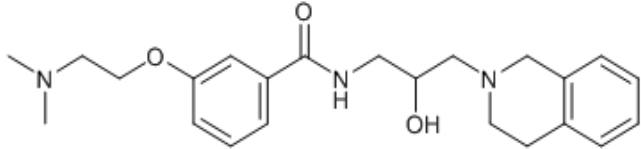
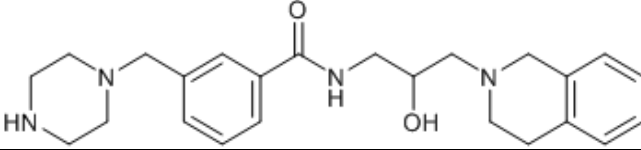
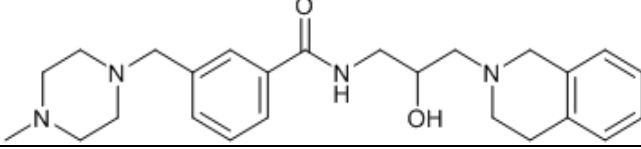
Таблиця 1А

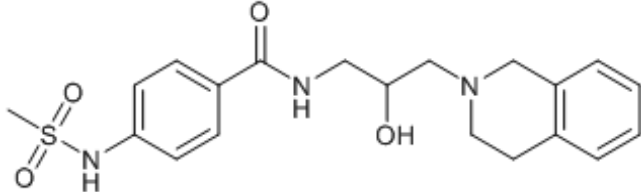
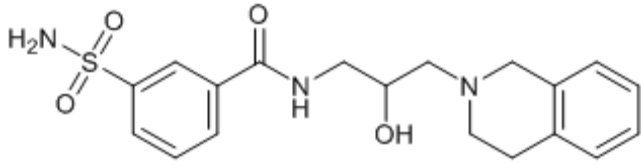
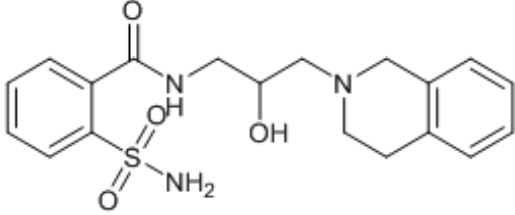
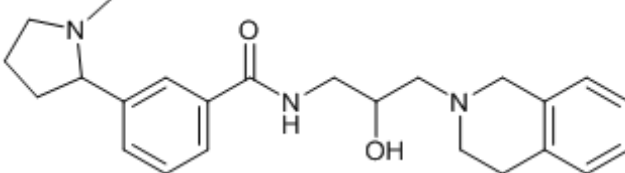
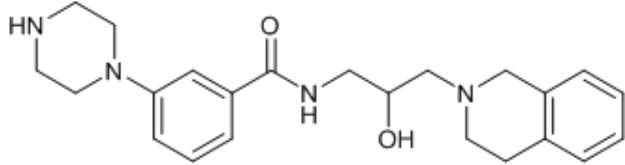
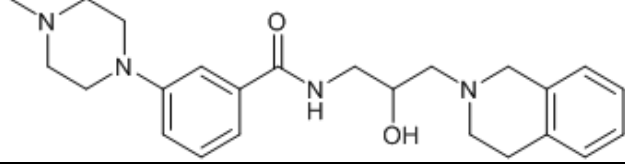
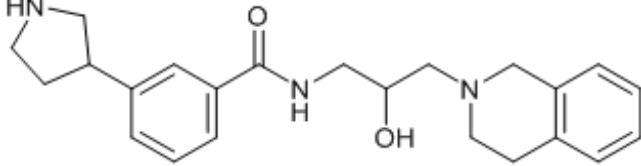
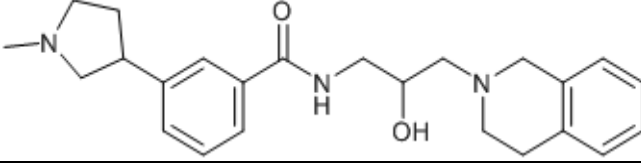
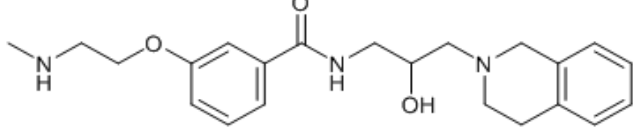
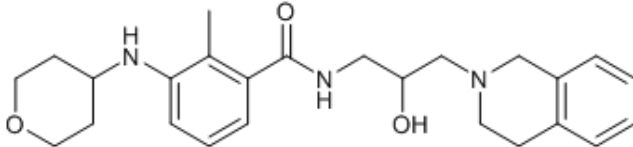
Приклади сполук

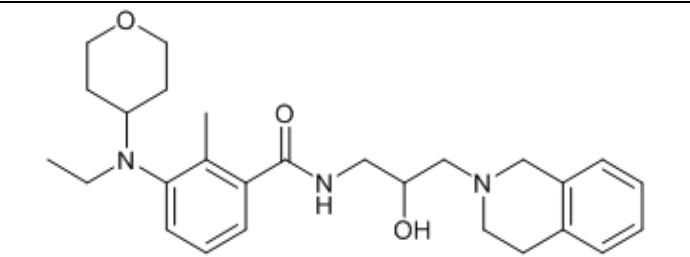
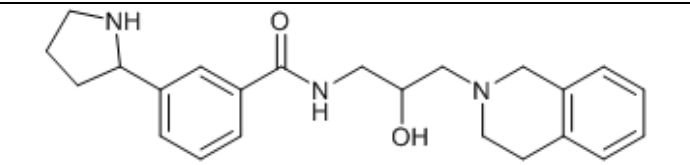
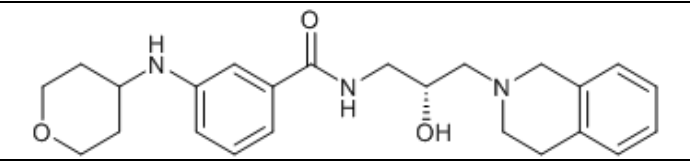
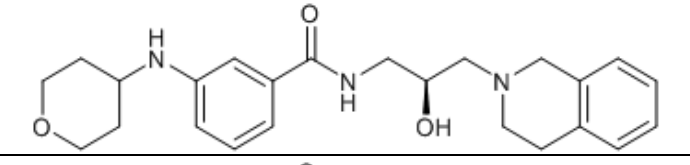
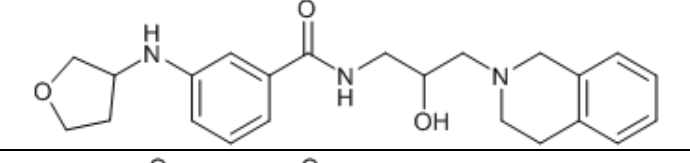
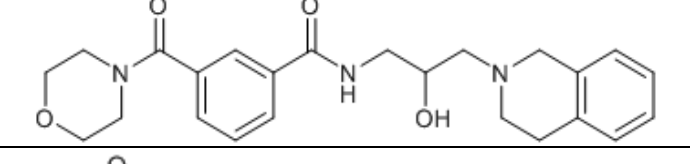
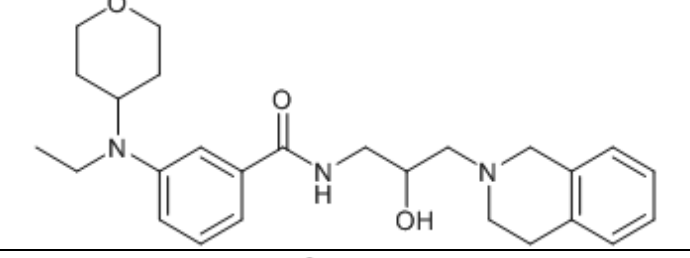
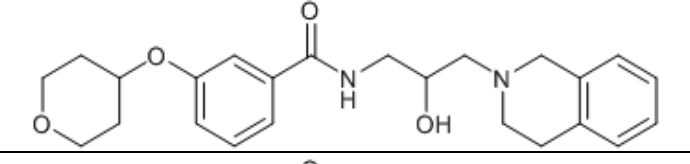
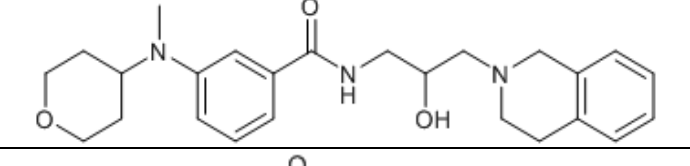
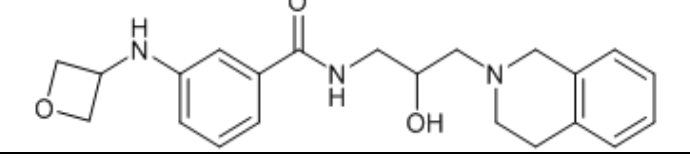
Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS (m/z) (M+H)
1		387,1947	388,2
2		390,2056	391,2
3		310,1681	311,1

4		310,1681	311,1
5		325,179	326,2
6		325,179	326,2
7		326,163	327,2
8		387,1947	388,2
9		387,1947	388,2
10		376,1899	377,2
11		326,163	327,2
12		387,1947	388,2

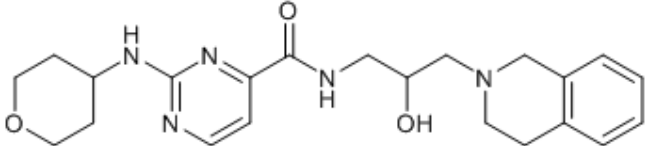
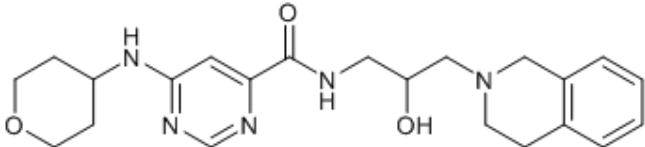
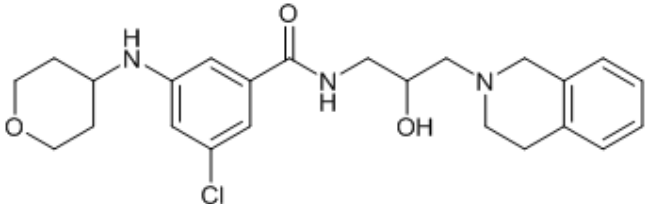
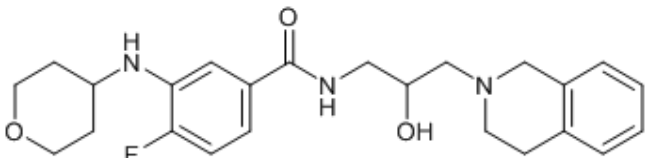
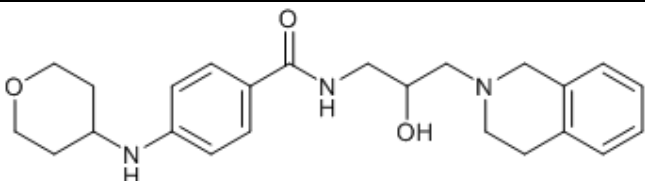
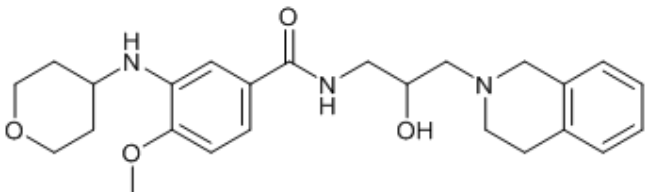
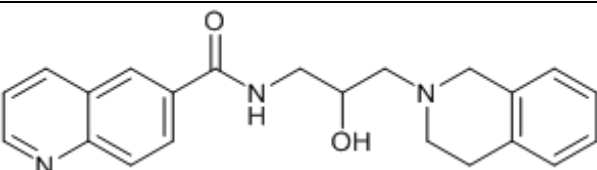
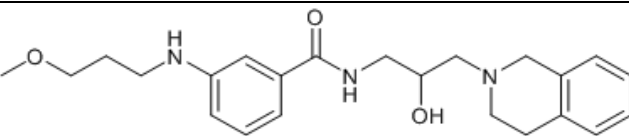
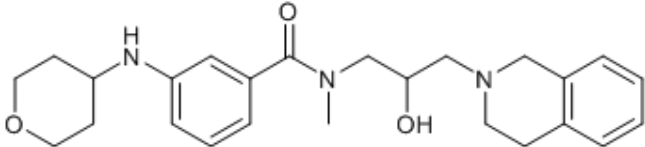
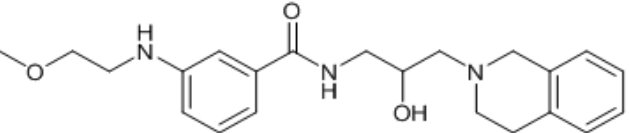
13		387,1947	388,2
14		395,2209	396,2
15		423,2522	424,2
16		409,2365	410,2
17		311,1634	312,1
18		311,1634	312,2
19		387,1947	388,2
20		387,1947	388,2
21		389,1409	390,1

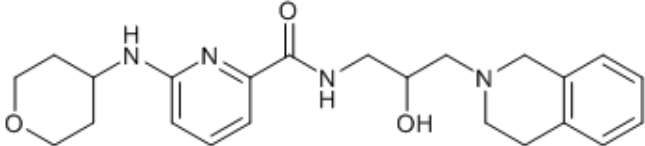
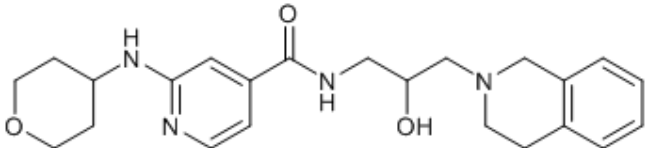
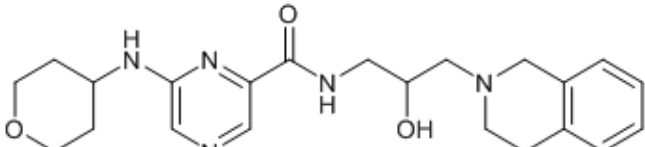
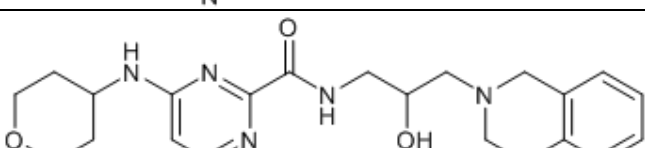
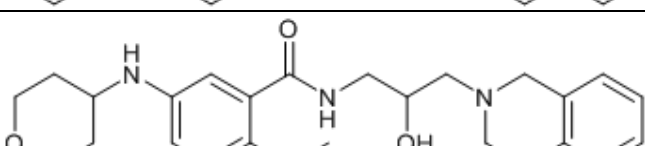
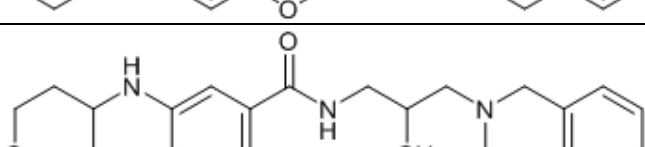
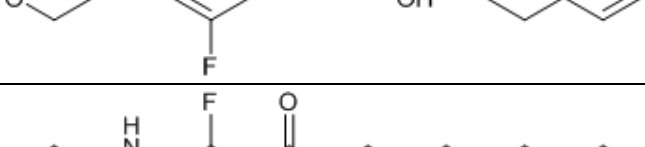
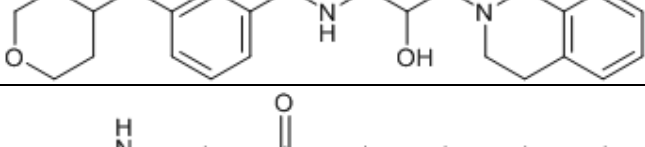
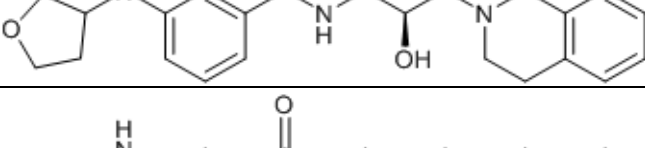
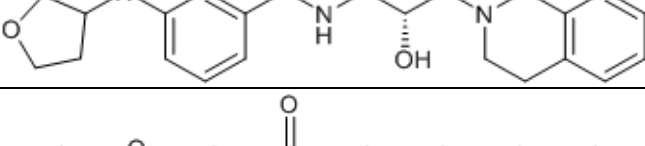
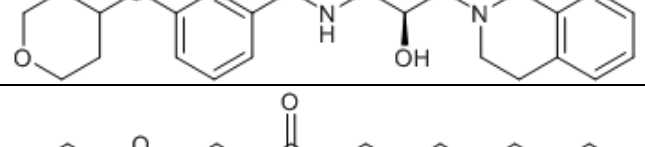
22		353,1739	354,1
23		367,1896	368,1
24		403,1566	404,1
25		353,1739	354,2
26		367,1896	368,2
27		403,1566	404,2
28		397,2365	398,1
29		408,2525	409,2
30		422,2682	423,2

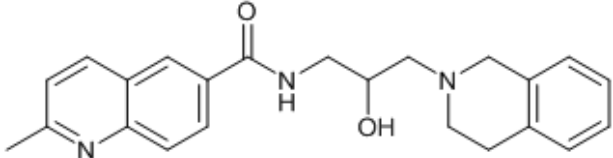
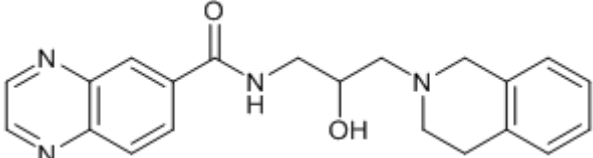
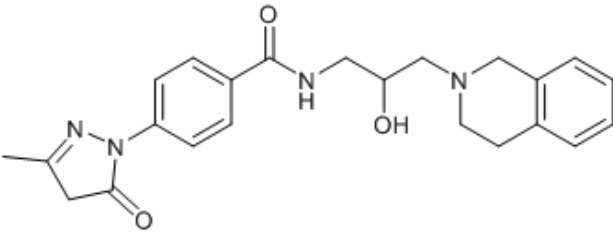
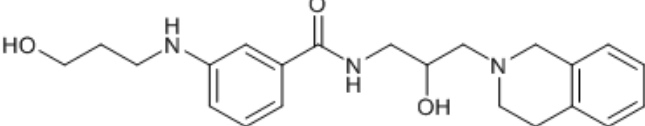
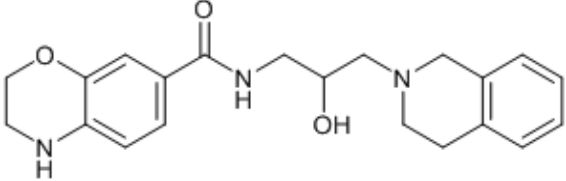
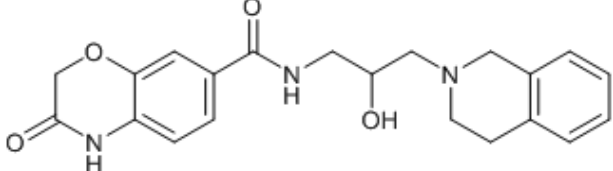
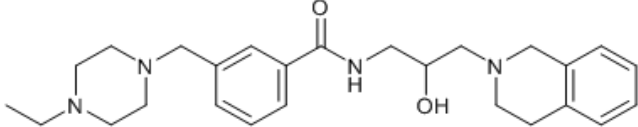
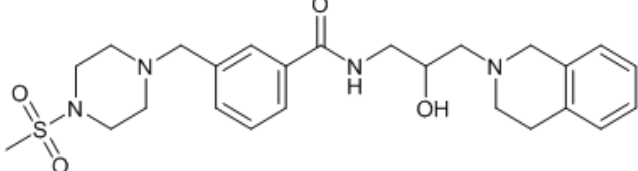
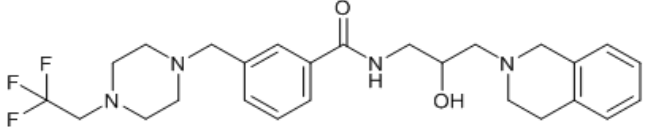
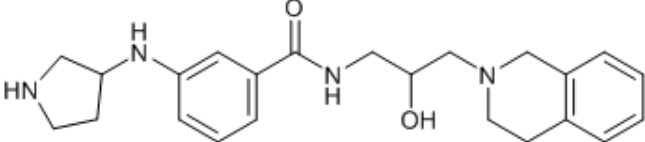
31		403,1566	404,2
32		389,1409	390,1
33		389,1409	390
34		393,2416	394,1
35		394,2369	395,2
36		408,2525	409,2
37		379,226	380,2
38		393,2416	394,2
39		383,2209	384,2
40		423,2522	424,2

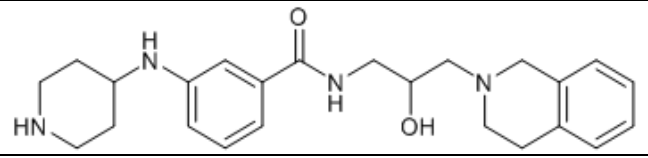
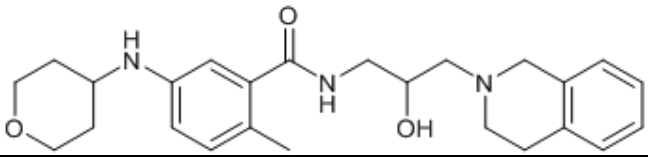
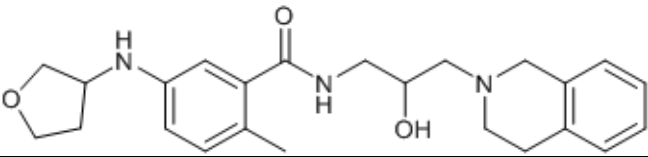
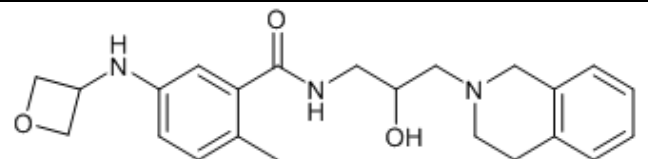
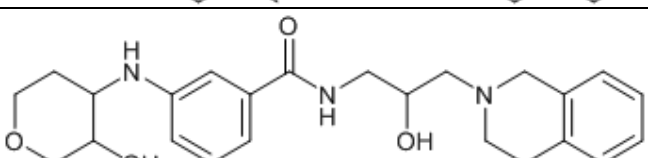
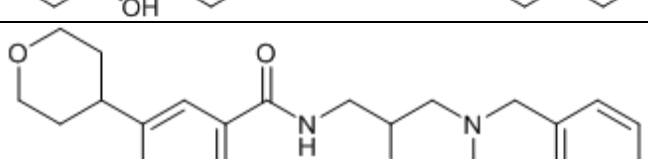
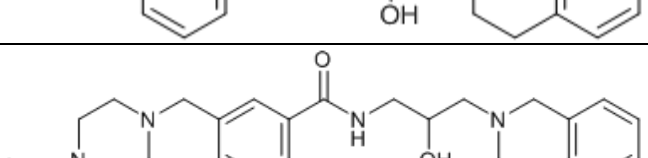
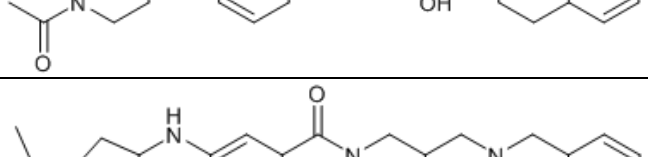
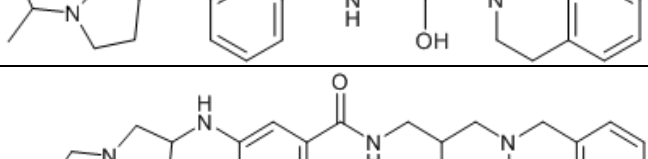
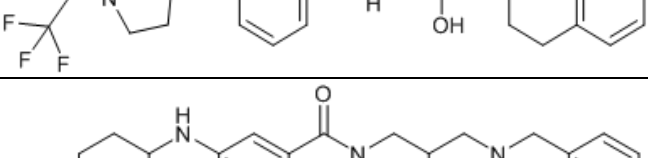
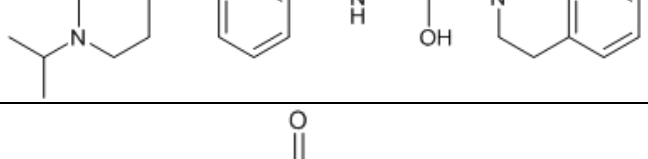
41		451,2835	452,3
42		379,226	380,2
43		409,2365	410,2
44		409,2365	410,2
45		395,2209	396,2
46		423,2158	424,2
47		437,2678	438,3
48		410,2206	411,2
49		423,2522	424,1
50		381,2052	382,2

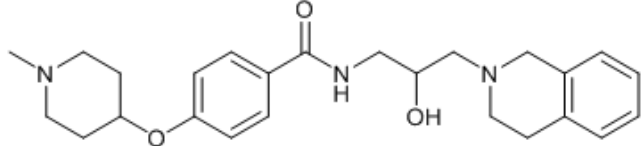
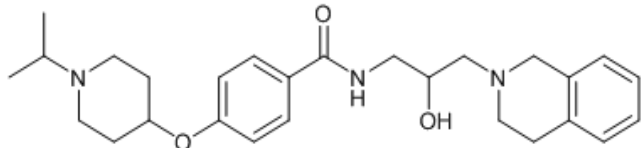
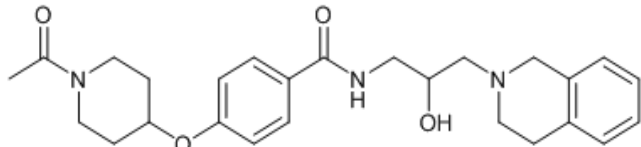
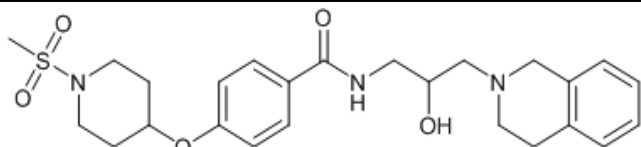
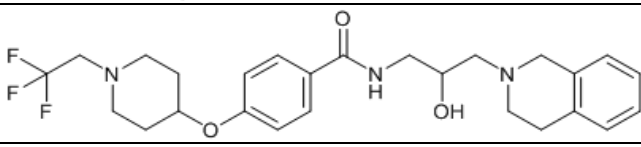
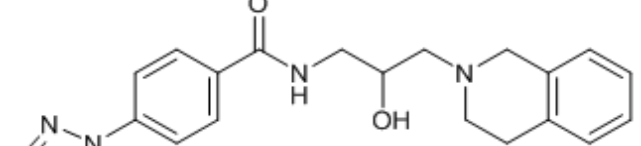
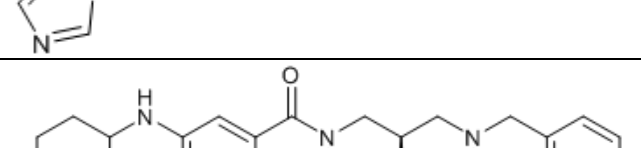
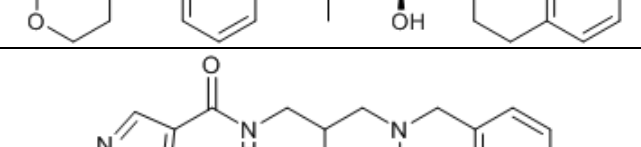
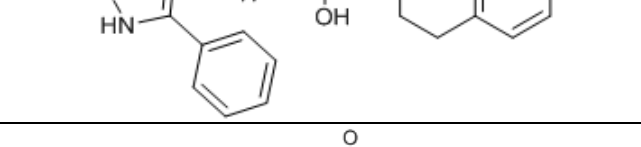
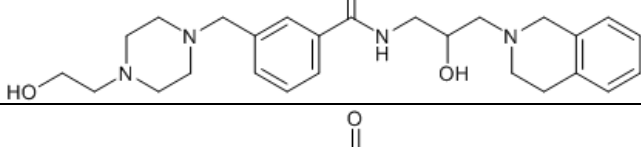
51		409,2365	410,1
52		437,2678	438,3
53		437,2678	438,3
54		410,2318	411,1
55		410,2318	411,1
56		439,2471	440,1
57		427,2271	428,2
58		410,2206	411,2
59		408,2413	409,1
60		409,2365	410,2
61		438,2631	439,2

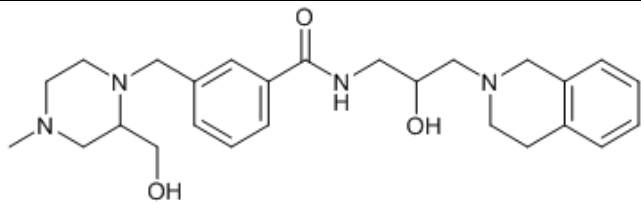
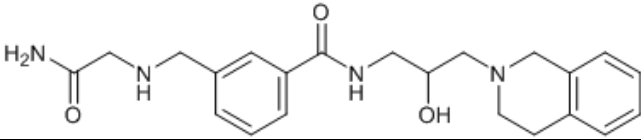
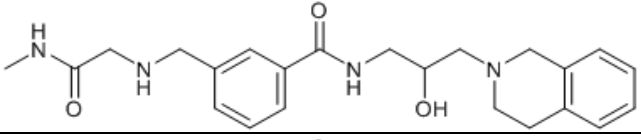
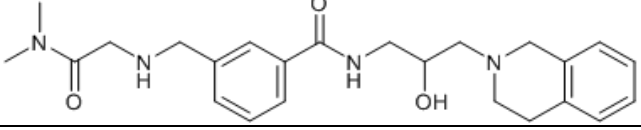
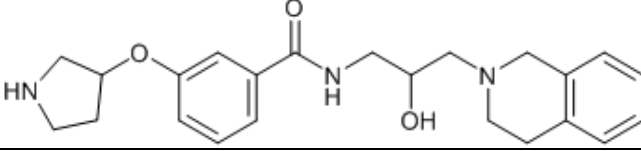
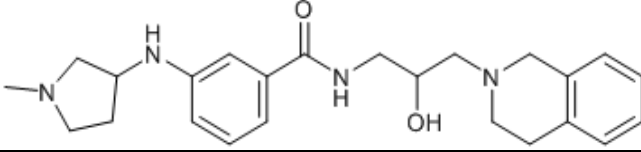
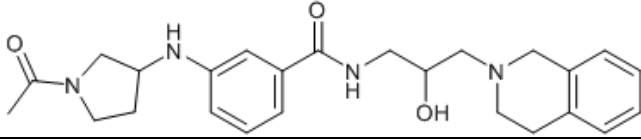
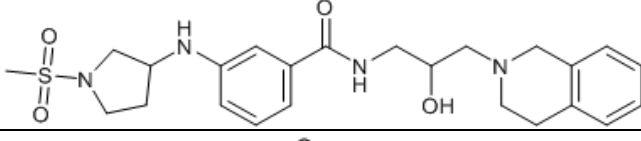
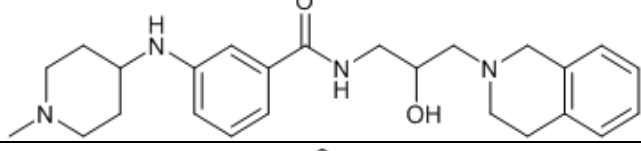
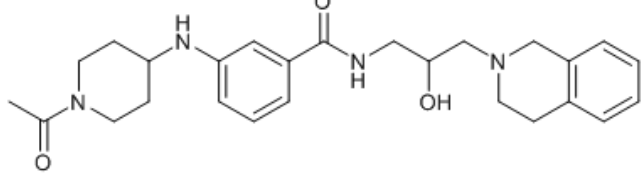
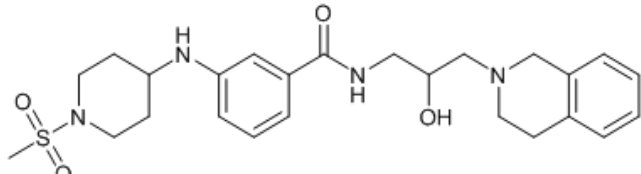
62		411,227	412,2
63		411,227	412,2
64		443,1976	444,1
65		427,2271	428
66		409,2365	410,1
67		439,2471	440,2
68		361,179	362,1
69		397,2365	398,2
71		423,2522	424,2
72		383,2209	384,2

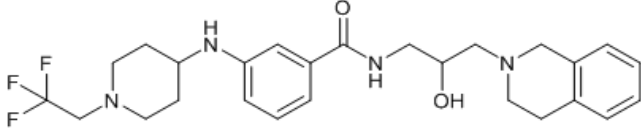
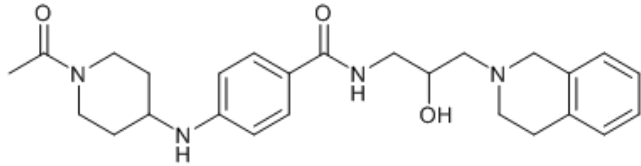
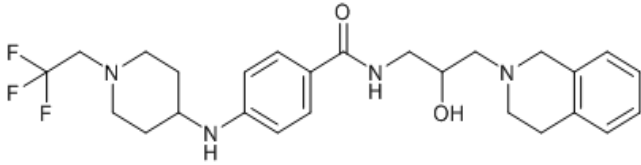
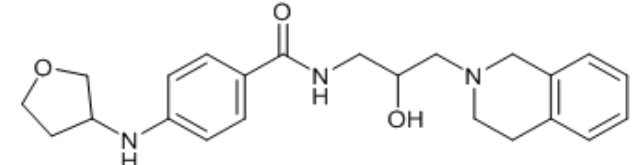
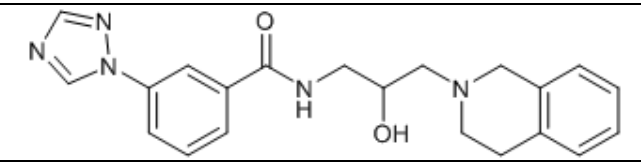
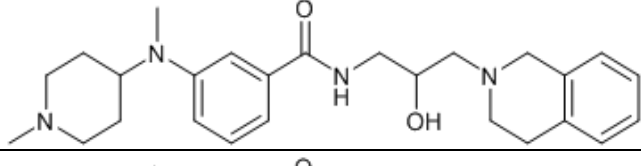
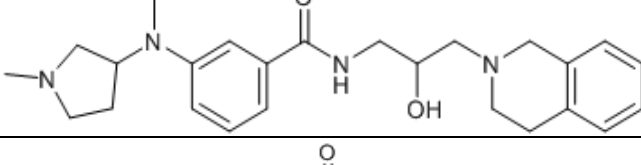
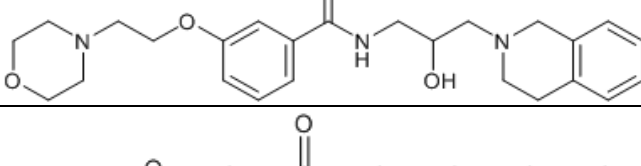
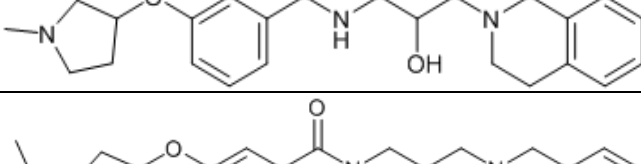
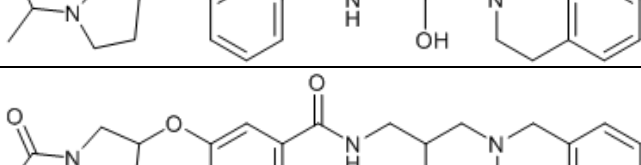
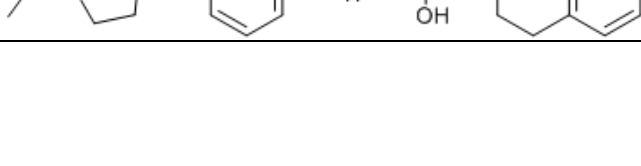
73		410,2318	411,1
74		410,2318	411,2
75		411,227	412,1
76		411,227	412,2
77		439,2471	440,2
78		427,2271	428,2
79		427,2271	428,2
80		395,2209	396,2
81		395,2209	396,2
82		410,2206	411,1
83		410,2206	411,1

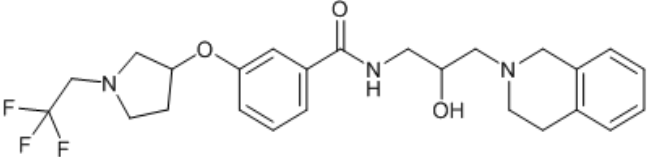
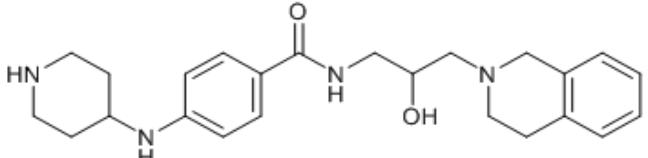
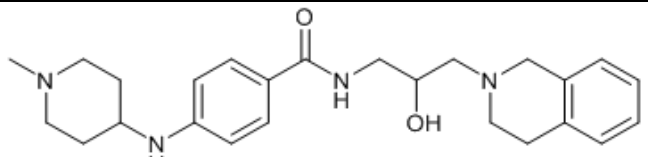
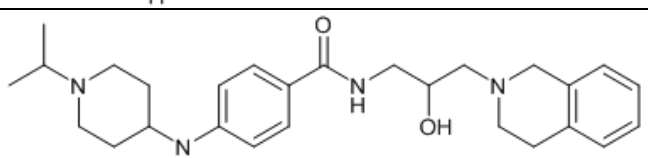
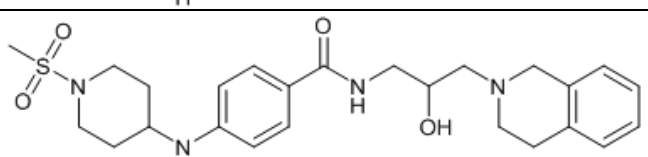
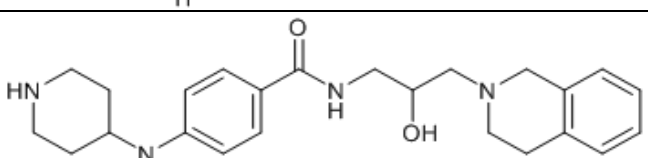
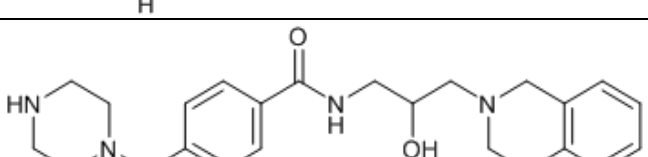
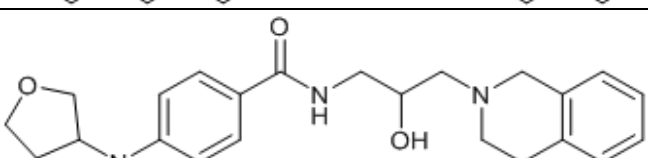
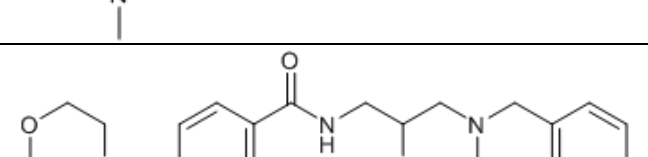
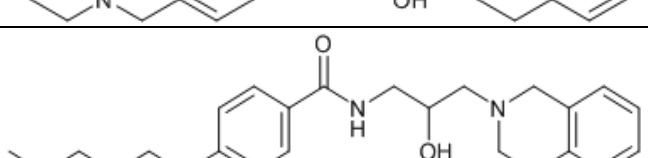
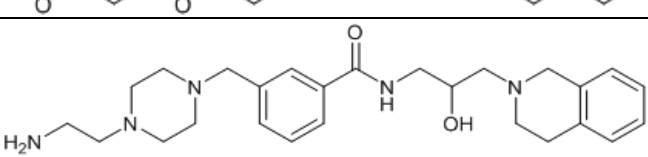
84		375,1947	376
85		362,1743	363,1
86		406,2005	407,2
87		383,2209	384,2
88		367,1896	368,1
89		381,1689	382,1
90		436,2838	437,2
91		486,2301	487,2
92		490,2556	491,3
93		394,2369	395,2

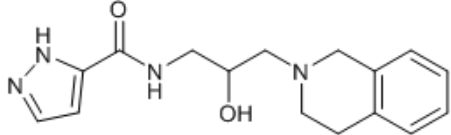
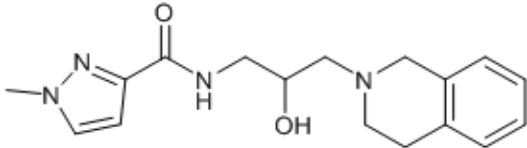
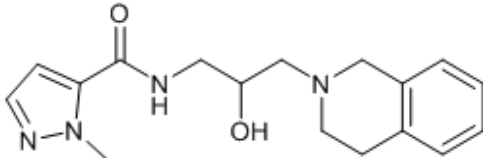
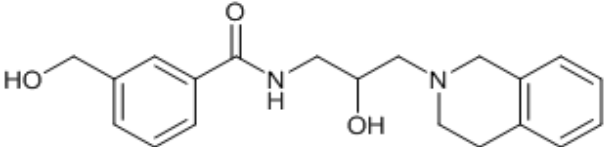
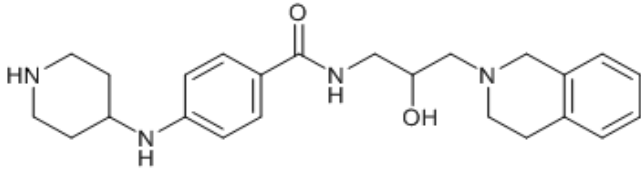
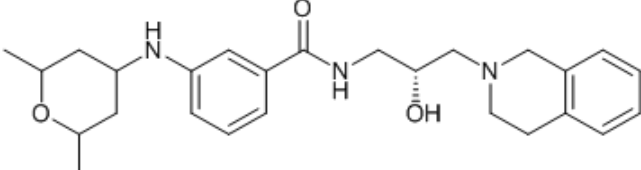
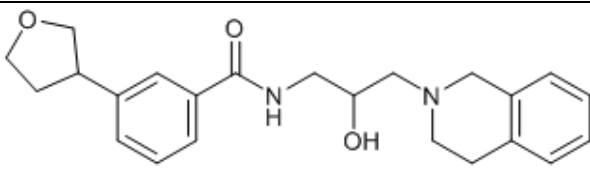
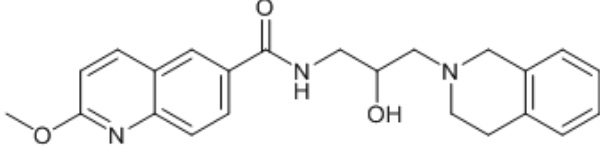
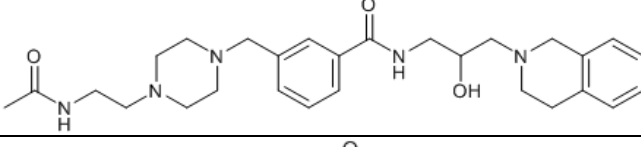
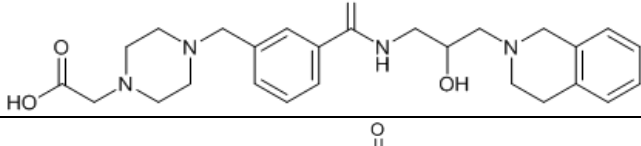
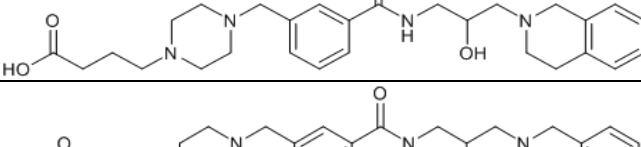
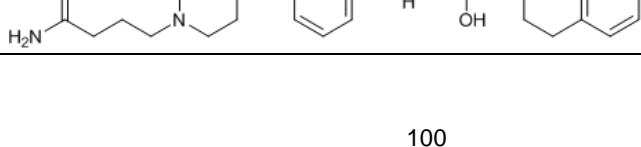
94		408,2525	409,3
95		423,2522	424,3
96		409,2365	410,3
97		395,2209	396,2
98		425,2315	426,2
99		394,2256	395,2
100		450,2631	451,2
101		436,2838	437,2
102		476,2399	477,2
103		450,2995	451,3
104		409,2365	410,2

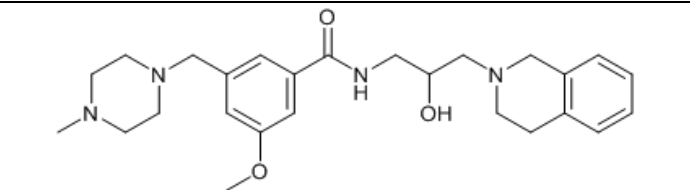
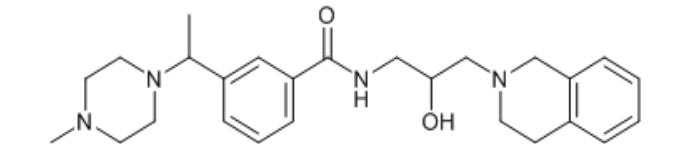
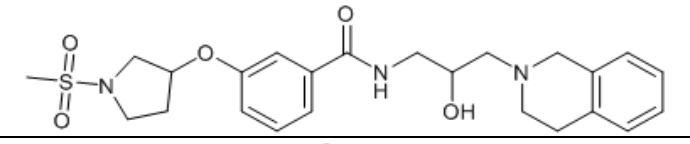
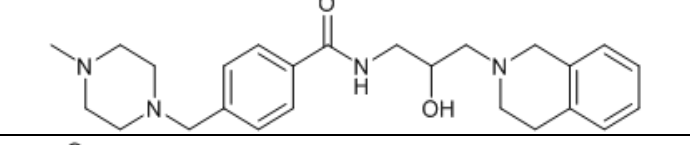
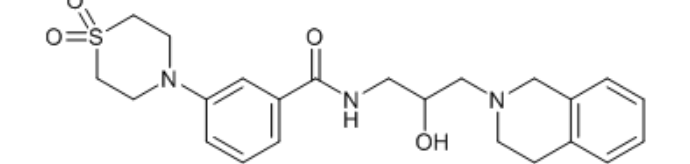
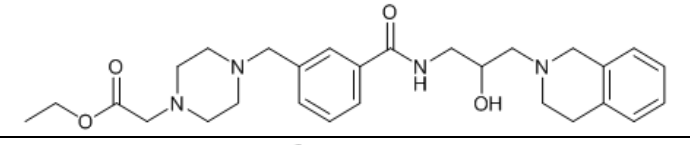
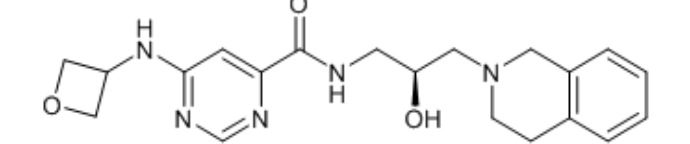
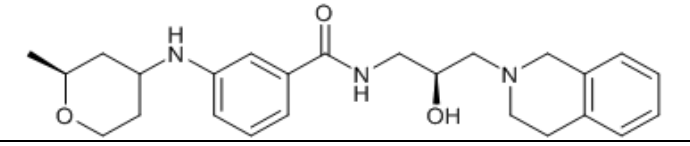
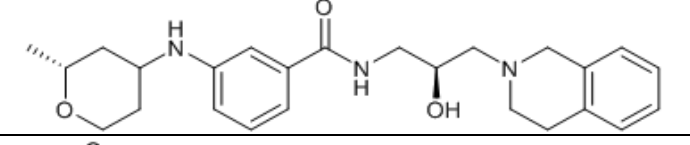
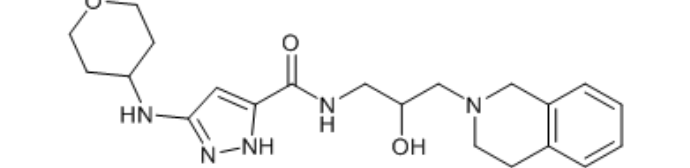
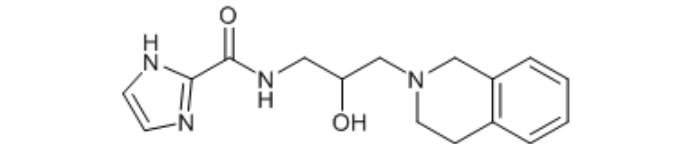
105		423,2522	424,2
106		451,2835	452,2
107		451,2471	452,2
108		487,2141	488,2
109		491,2396	492,2
110		377,1852	378,2
111		423,2522	424,2
112		376,1899	377,1
113		452,2787	453,2
114		466,2944	467,2

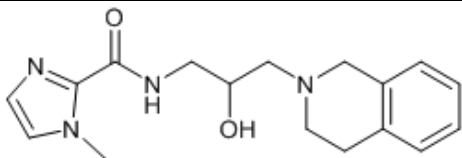
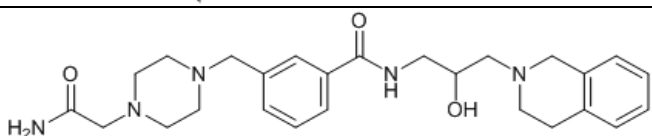
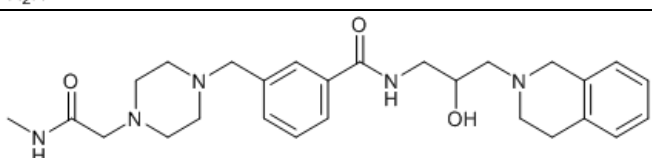
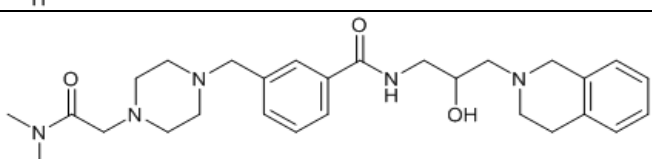
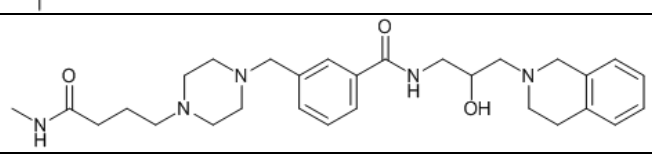
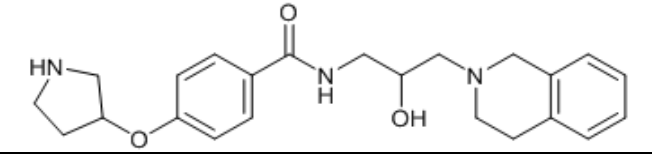
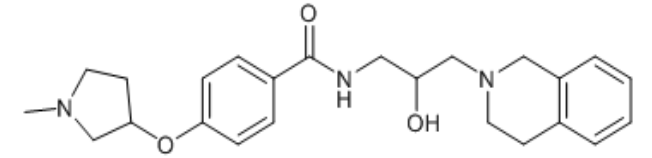
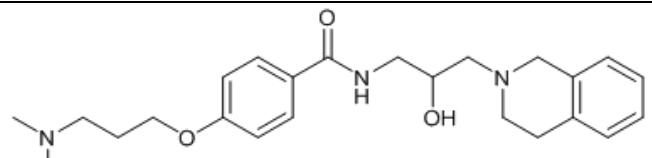
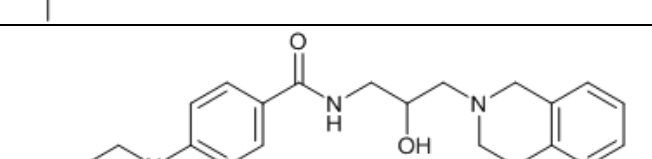
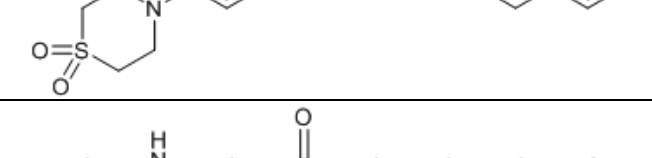
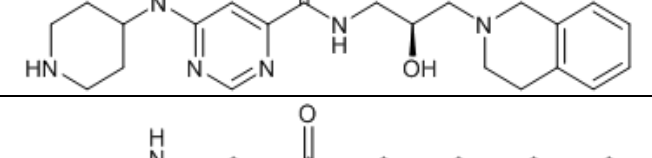
115		452,2787	453,2
116		396,2161	397,1
117		410,2318	411,1
118		424,2474	425,1
119		395,2209	396,2
120		408,2525	409,2
121		436,2474	437,2
122		472,2144	473
123		422,2682	423,2
124		450,2631	451,3
125		486,2301	487,2

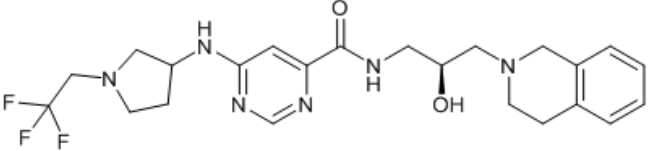
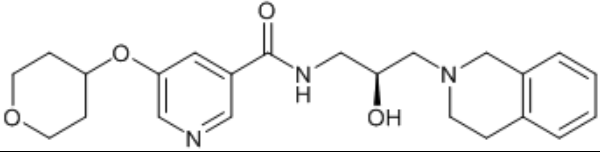
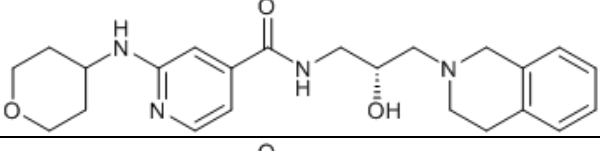
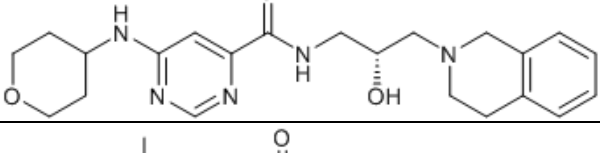
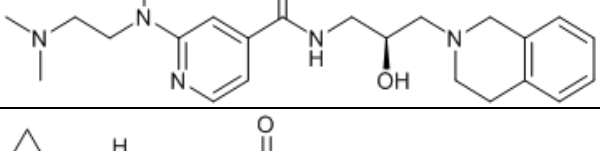
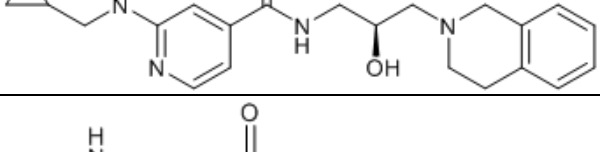
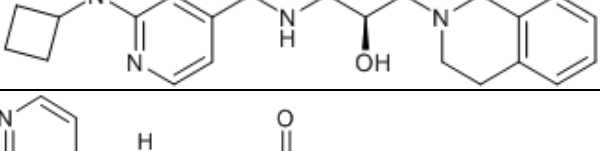
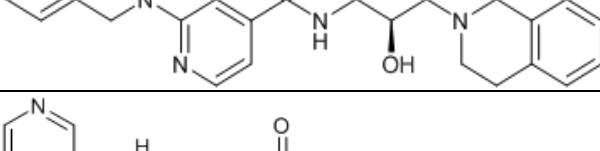
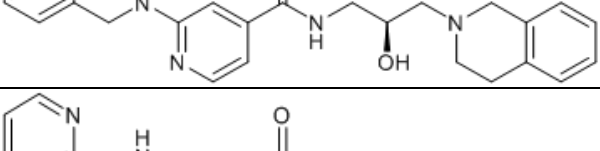
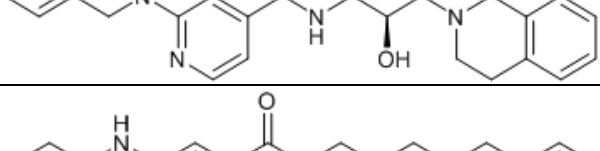
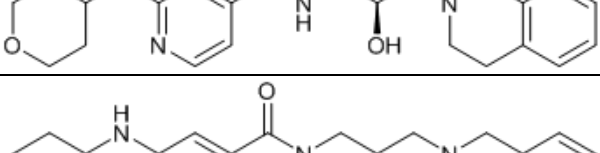
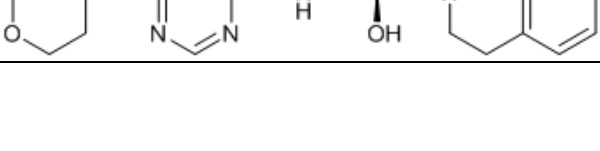
126		490,2556	491,2
127		450,2631	451,3
128		490,2556	491,2
129		395,2209	396,2
130		377,1852	378,2
131		436,2838	437,2
132		422,2682	423,2
133		439,2471	440,2
134		409,2365	410,3
135		437,2678	438,3
136		437,2315	438,2

137		477,2239	478,3
138		408,2525	409,3
139		422,2682	423,2
140		450,2995	451,2
141		486,2301	487,2
142		396,2049	397,2
143		408,2525	409,3
144		409,2365	410,2
145		409,2365	410,2
146		398,2206	399,2
147		451,2947	452,2

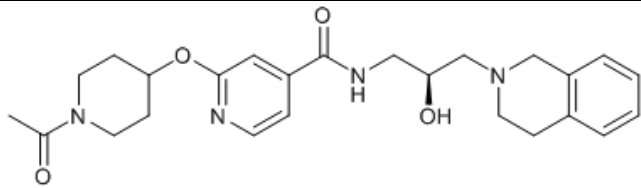
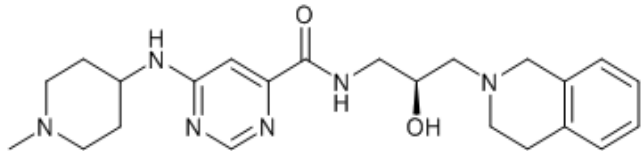
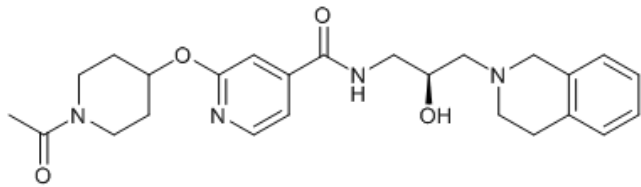
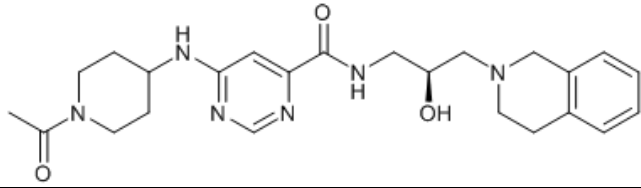
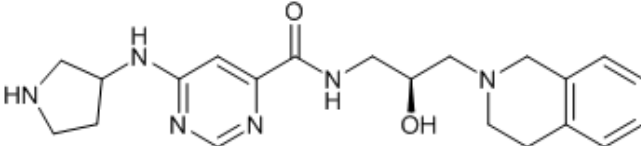
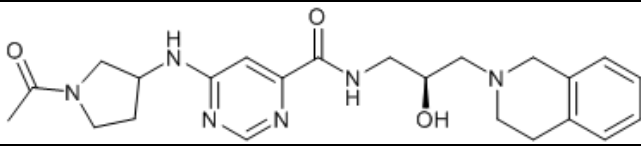
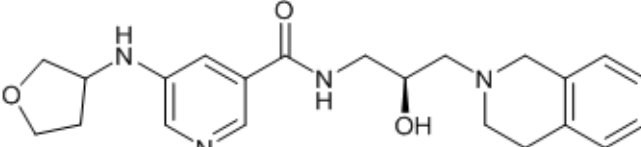
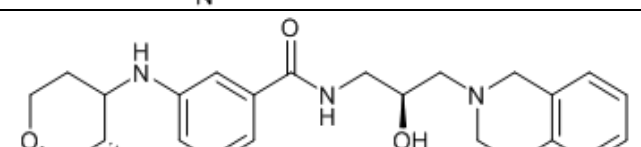
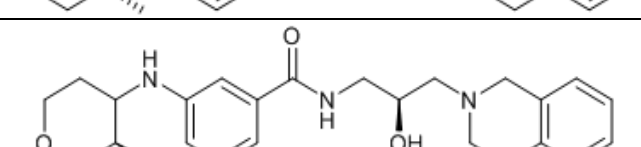
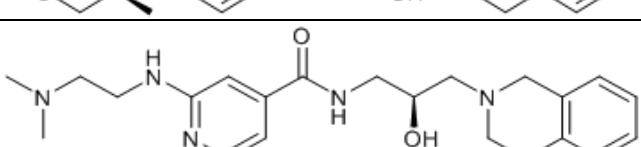
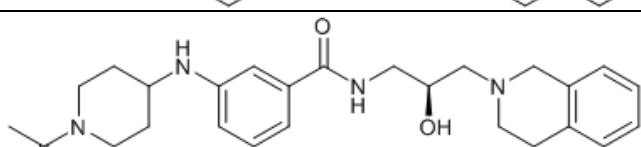
148		300,1586	315,2
149		314,1743	315,1
150		314,1743	315,1
151		340,1787	341,1
152		437,2678	438,3
153		437,2678	438,3
154		380,21	381,2
155		391,1896	392,2
156		493,3053	494,2
157		466,258	467,2
158		494,2893	495,3
159		493,3053	494,2

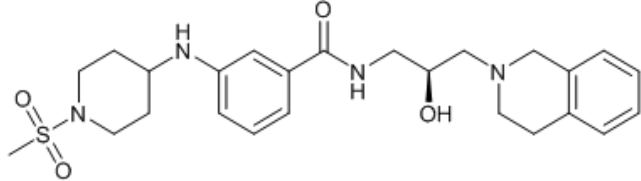
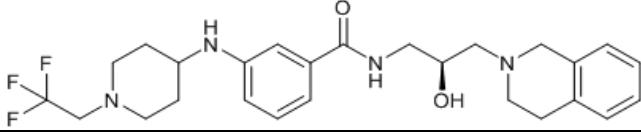
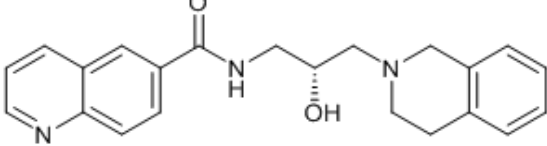
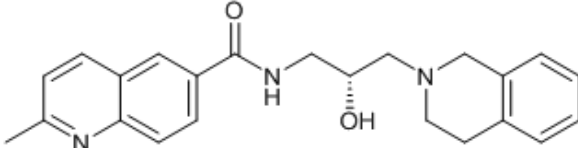
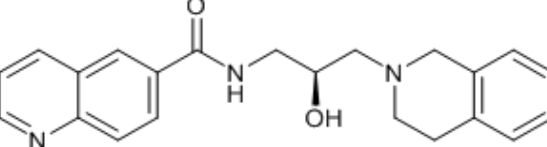
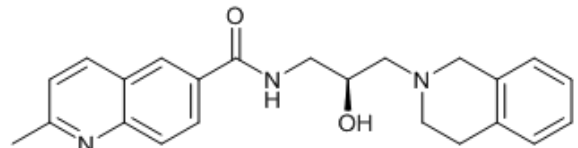
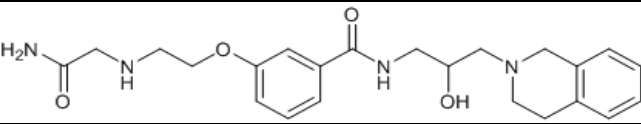
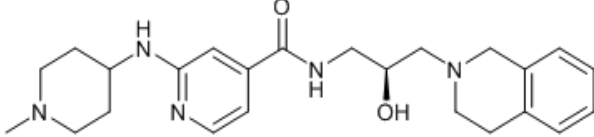
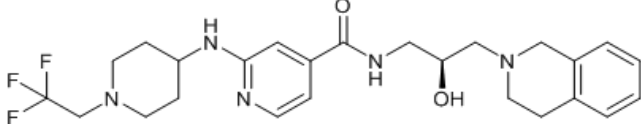
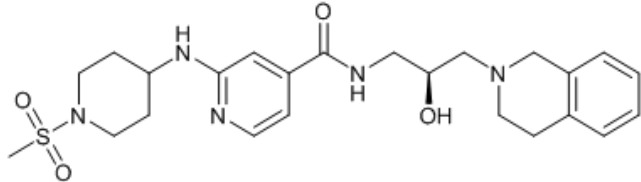
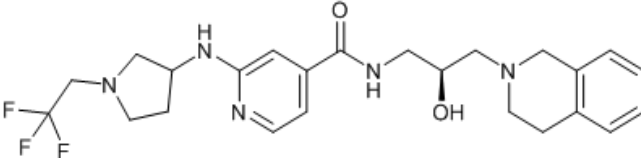
160		452,2787	453,3
161		436,2838	437,2
162		473,1984	474,2
163		422,2682	423,3
164		443,1879	444,2
165		494,2893	495,2
166		383,1957	384,1
167		423,2522	424,2
168		423,2522	424,2
169		399,227	400,2
170		300,1586	301,1

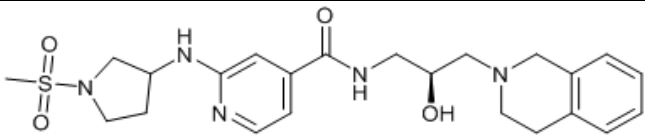
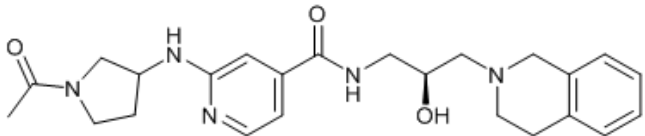
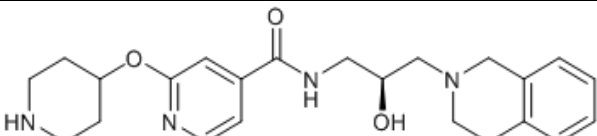
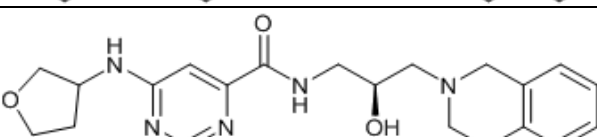
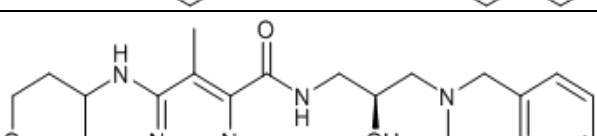
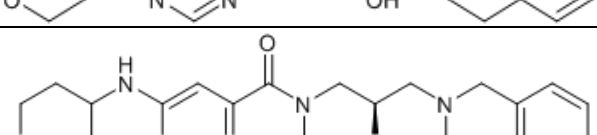
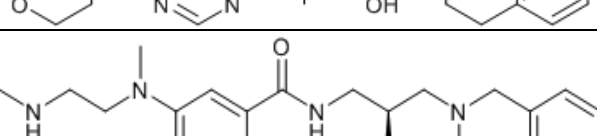
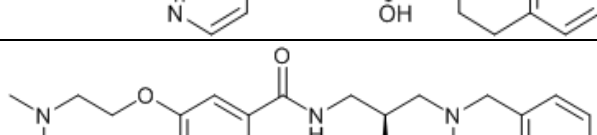
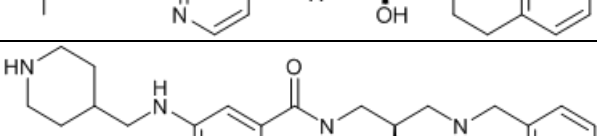
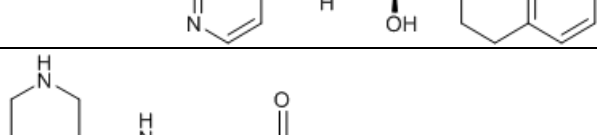
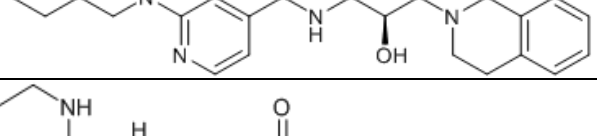
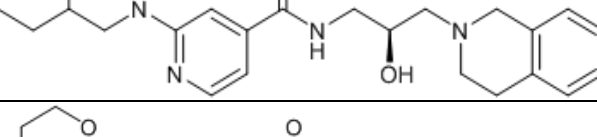
171		314,1743	315,1
172		465,274	466,2
173		479,2896	480,3
174		493,3053	494,4
175		507,3209	508,3
176		395,2209	396,2
177		409,2365	410,2
178		411,2522	412,2
179		443,1879	444,2
180		410,243	411,2
181		410,243	411,3

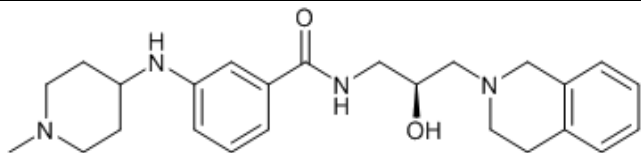
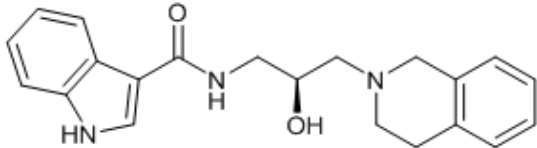
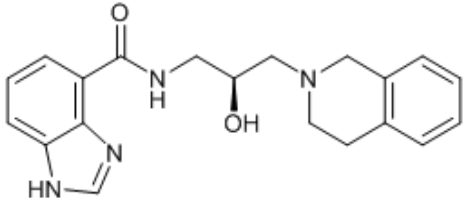
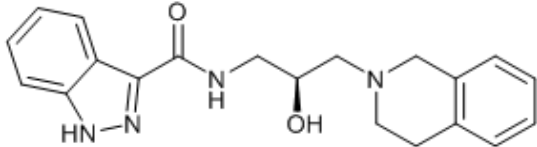
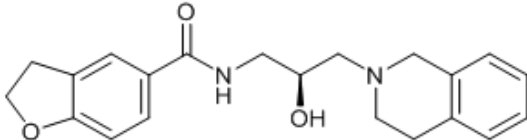
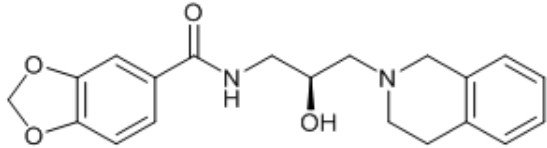
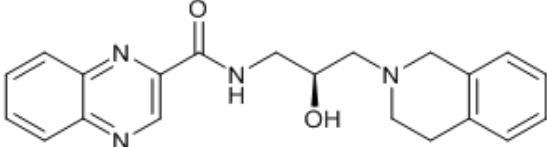
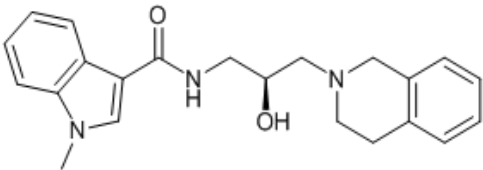
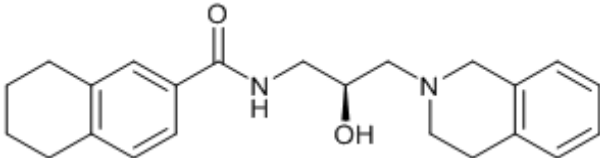
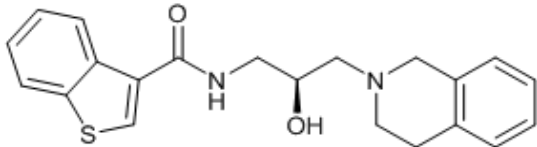
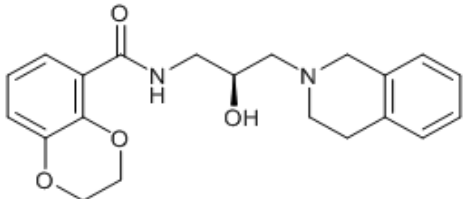
182		478,2304	479,3
183		411,2158	412,3
184		410,2318	411,3
185		411,227	412,1
186		411,2634	412,3
187		380,2212	381,3
188		380,2212	381,2
189		417,2165	418,2
190		417,2165	418,3
191		417,2165	418,2
192		410,2318	411,3
193		411,227	412,2

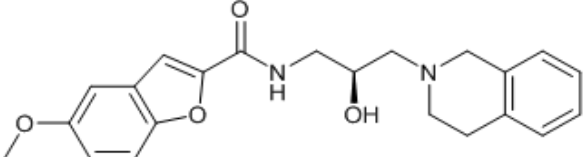
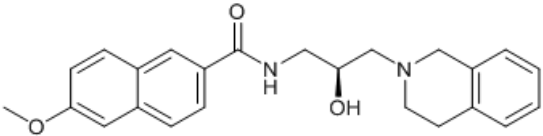
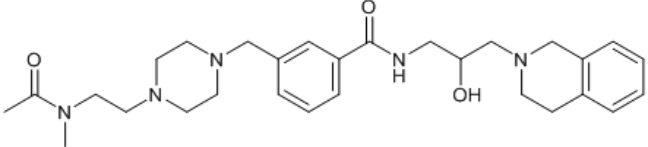
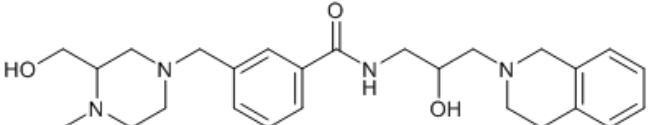
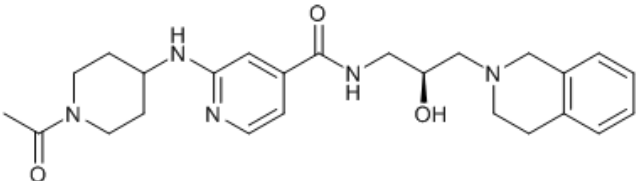
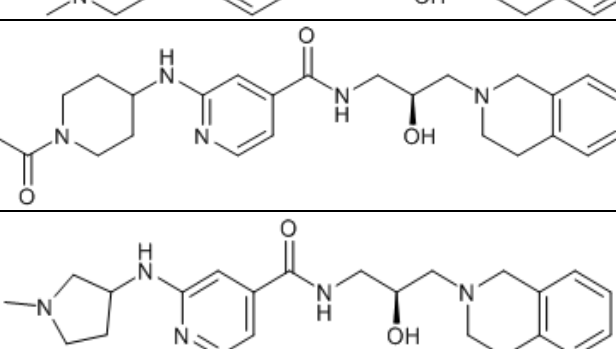
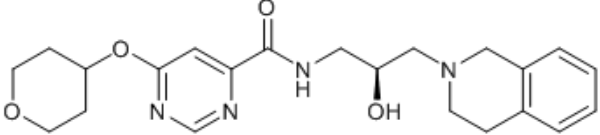
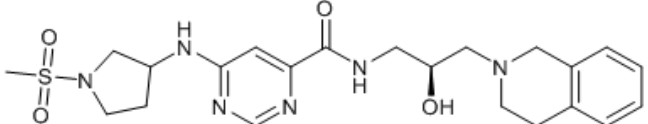
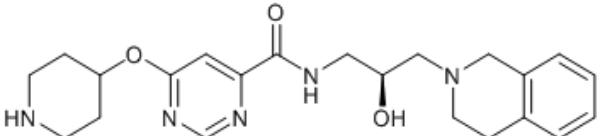
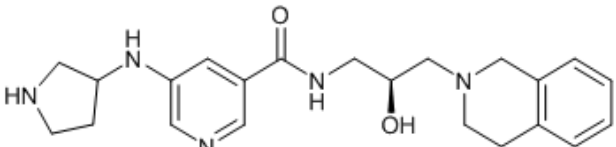
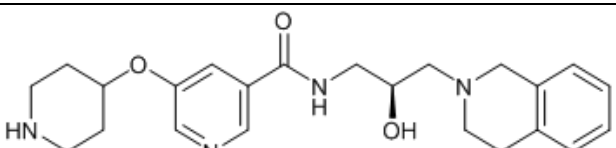
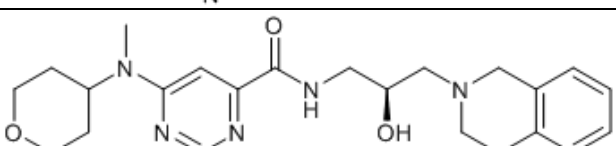
194		521,3366	522,3
195		410,2318	411,2
196		437,2678	438,3
197		437,2315	438,2
198		473,1984	474,2
199		477,2239	478,3
200		409,2478	410,3
201		395,2321	396,2
202		424,2474	425,3
203		492,2348	493,3
204		488,2093	489,3

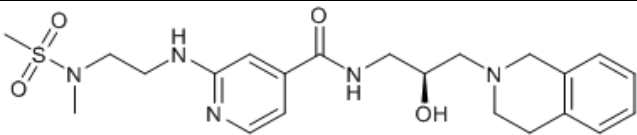
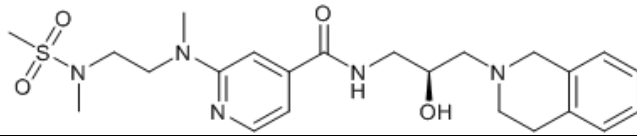
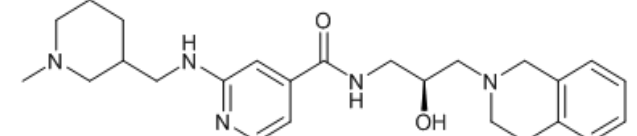
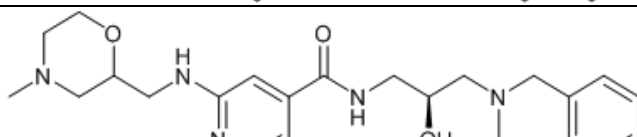
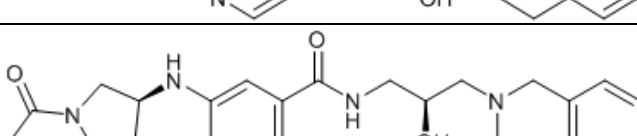
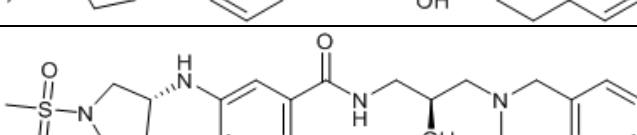
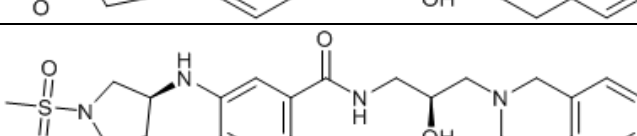
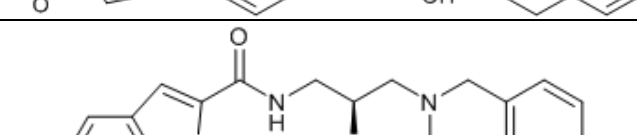
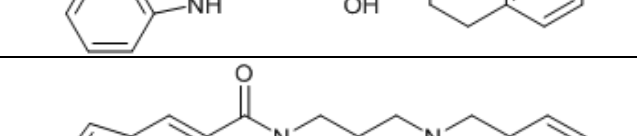
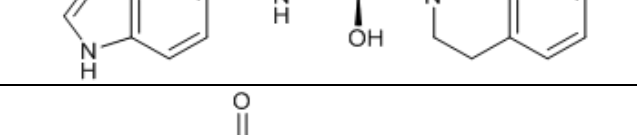
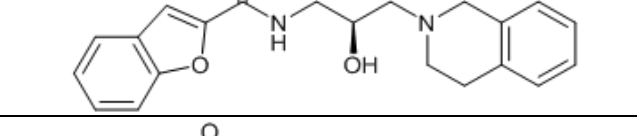
205		452,2424	453,3
206		424,2587	425,2
207		492,2461	493,3
208		452,2536	453,3
209		396,2274	397,3
210		438,2379	439,3
211		396,2161	397,1
212		423,2522	424,3
213		423,2522	424,3
214		397,2478	398,2
215		450,2631	451,3

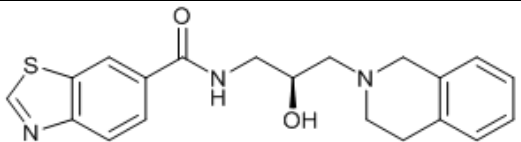
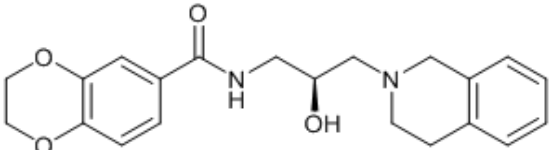
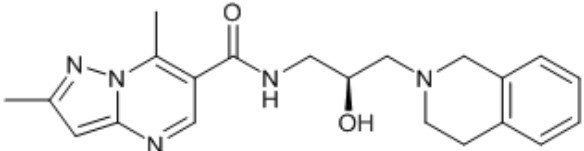
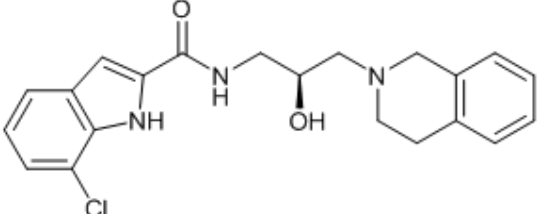
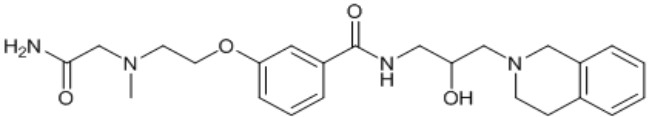
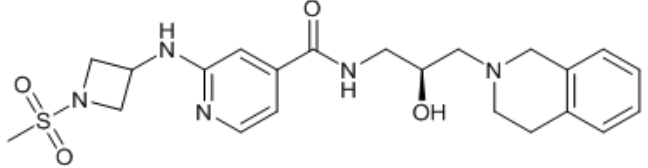
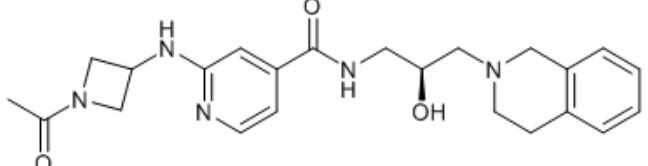
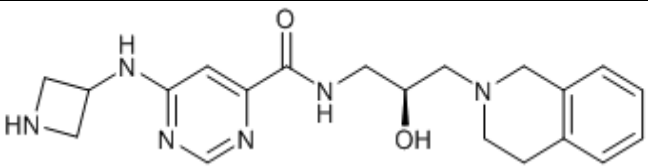
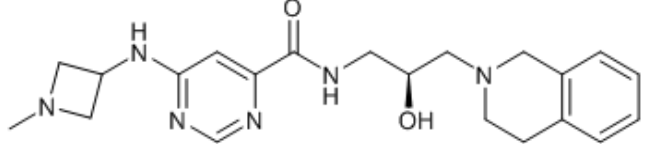
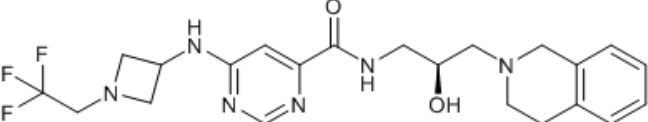
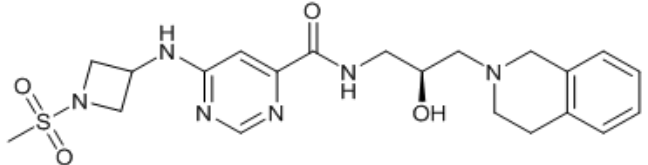
216		486,2301	487,3
217		490,2556	491,3
218		361,179	362,1
219		375,1947	376,1
220		361,179	362,1
221		375,1947	376,1
222		426,2267	427,1
223		423,2634	424,1
224		491,2508	492,2
225		487,2253	488,3
226		477,2352	478,3

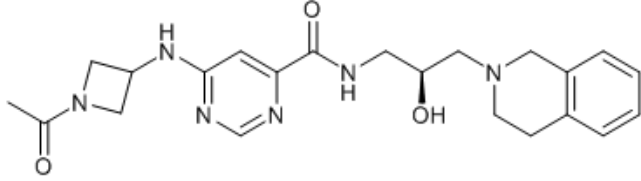
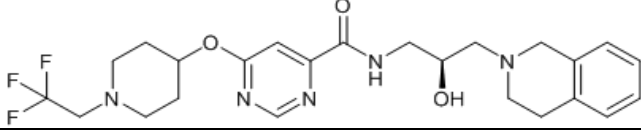
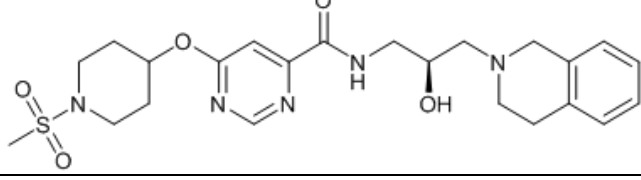
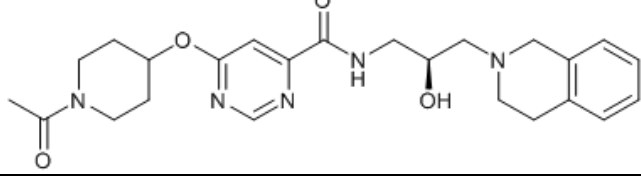
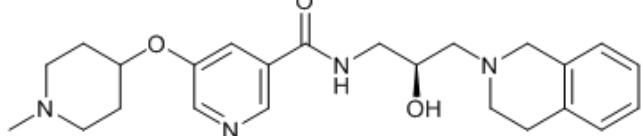
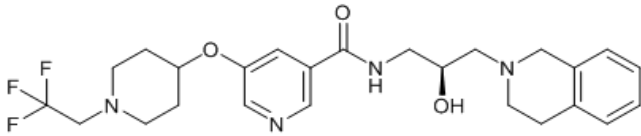
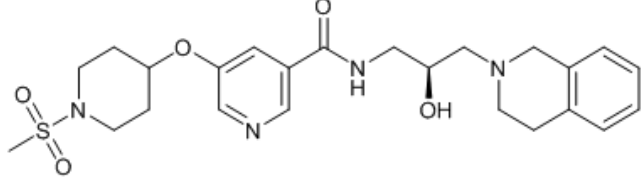
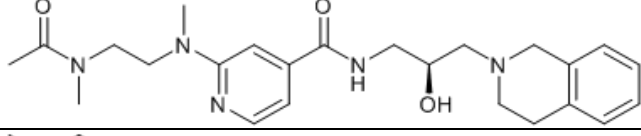
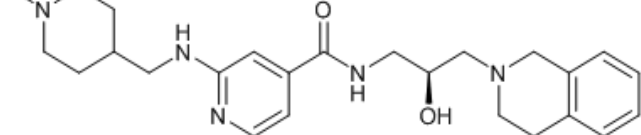
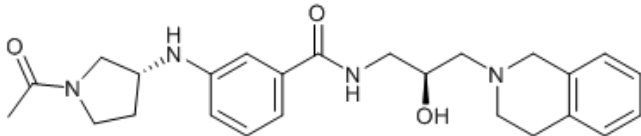
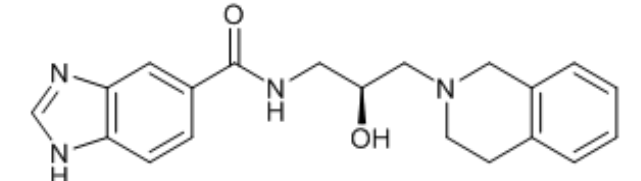
227		473,2097	474,2
228		437,2427	438,3
229		410,2318	411,3
230		397,2114	398,1
231		425,2427	426,1
232		425,2427	426,3
233		397,2478	398,3
234		398,2318	399,3
235		423,2634	424,3
236		423,2634	424,3
237		423,2634	424,3
238		425,2427	426,3

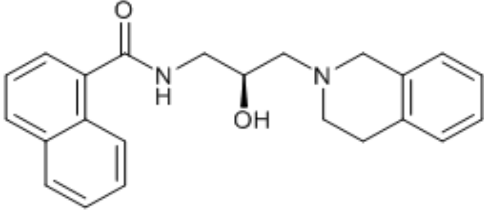
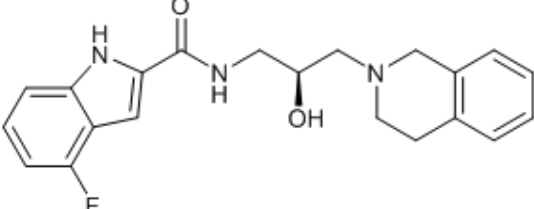
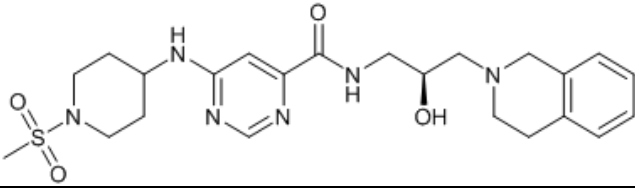
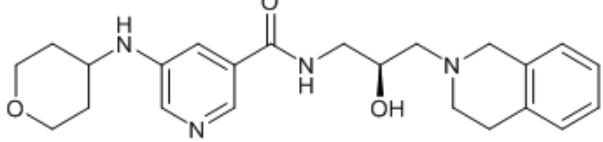
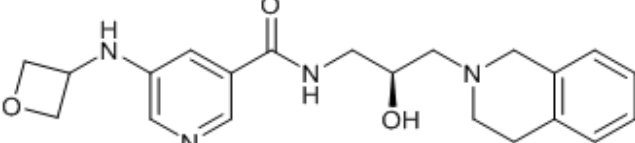
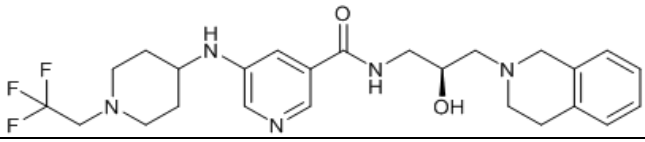
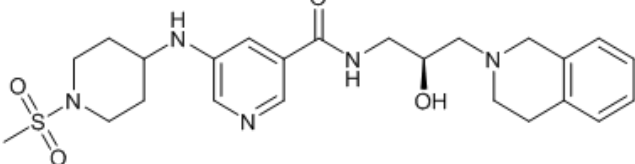
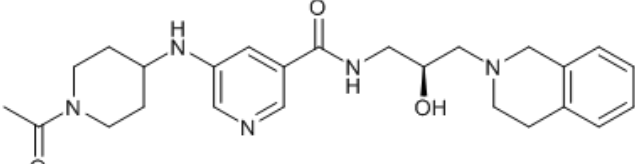
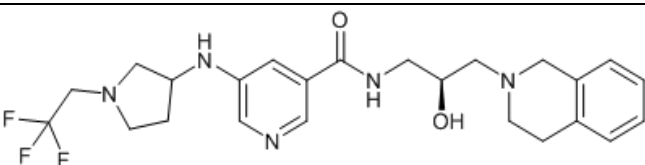
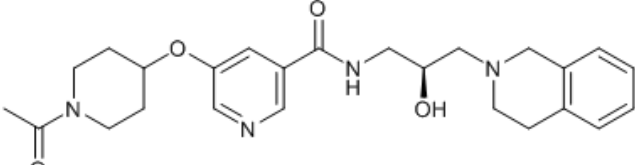
239		422,2682	423,1
240		349,179	350,1
241		350,1743	351,1
242		350,1743	351,1
243		352,1787	353,2
244		354,158	355
245		362,1743	363,1
246		363,1947	364,1
247		364,2151	365,1
248		366,1402	367
249		368,1736	369,1

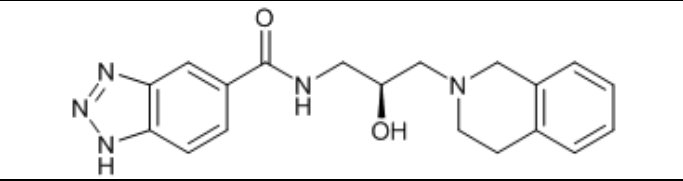
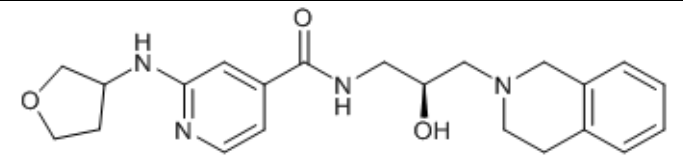
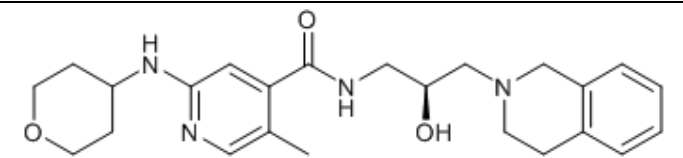
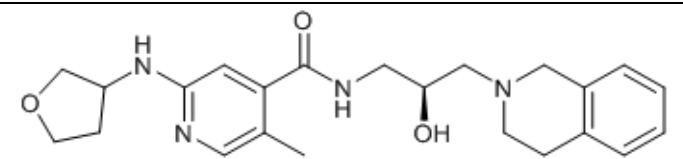
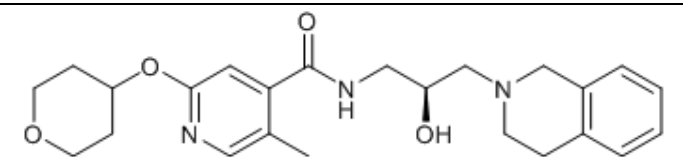
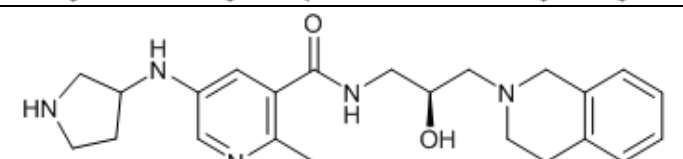
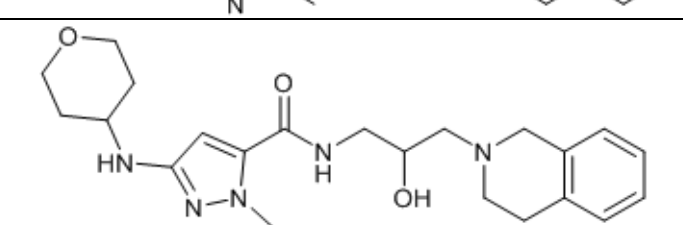
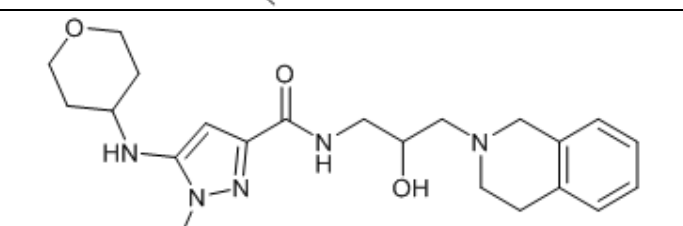
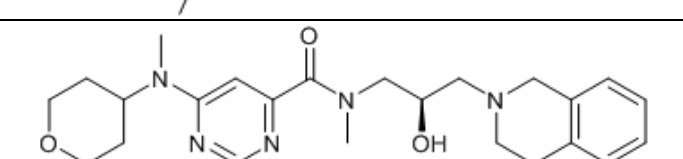
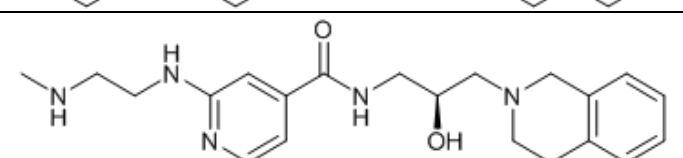
250		380,1736	381,1
251		390,1943	391,1
252		507,3209	508,2
253		452,2787	453,2
254		451,2583	452,3
255		409,2478	410,3
256		412,2111	413,1
257		474,2049	475,3
258		411,227	412,2
259		395,2321	396,1
260		410,2318	411,1
261		425,2427	426,3

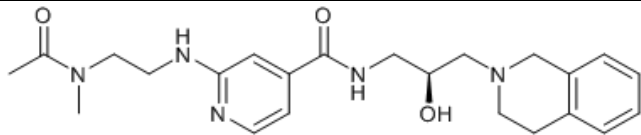
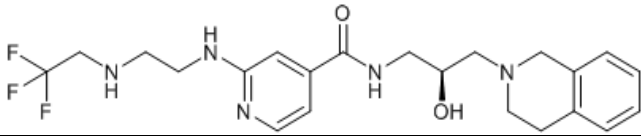
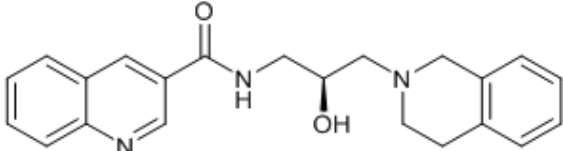
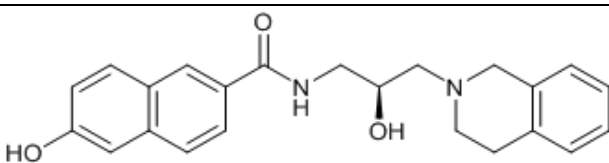
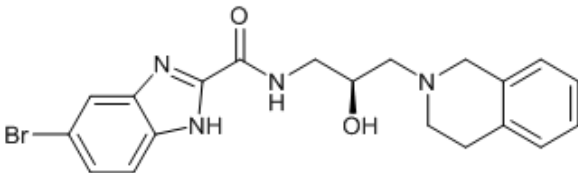
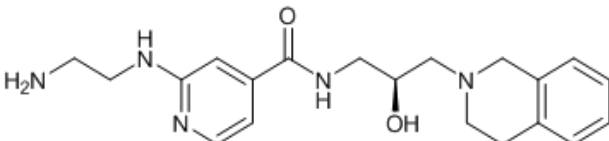
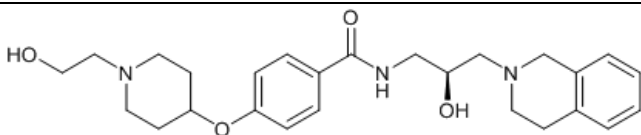
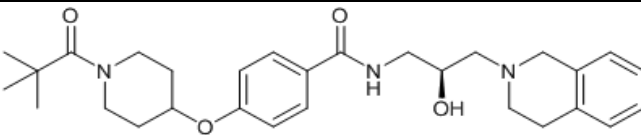
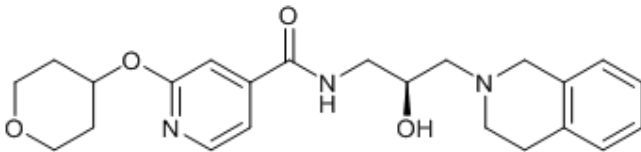
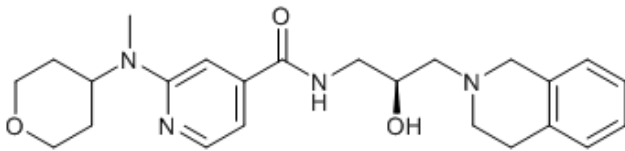
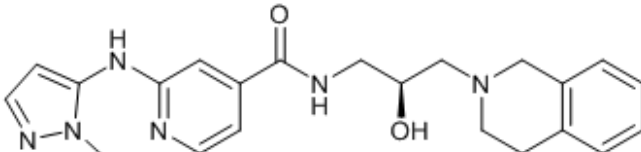
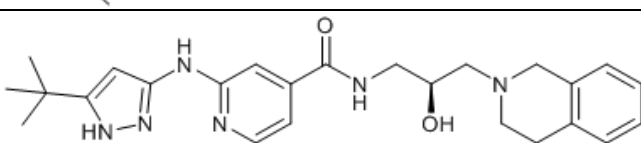
262		461,2097	462,3
263		475,2253	476,3
264		437,2791	438,3
265		439,2583	440,3
266		436,2474	437,3
267		472,2144	473,3
268		472,2144	473,3
269		349,179	350,2
270		349,179	350
271		350,163	351
272		361,179	362,1

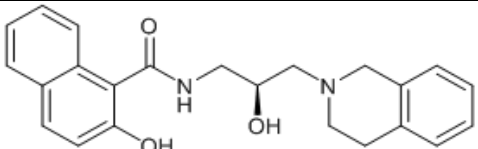
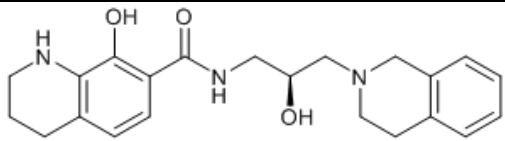
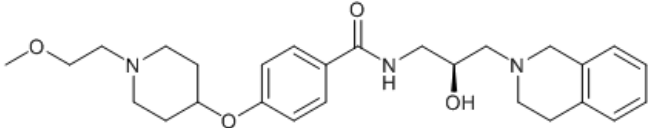
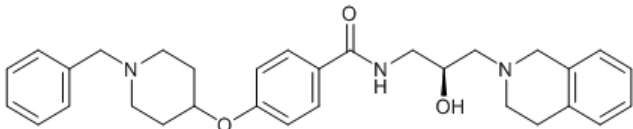
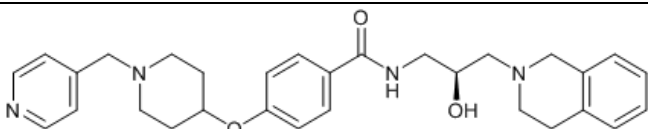
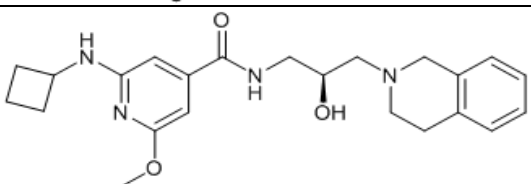
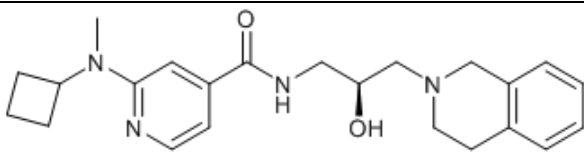
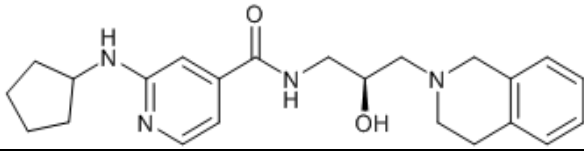
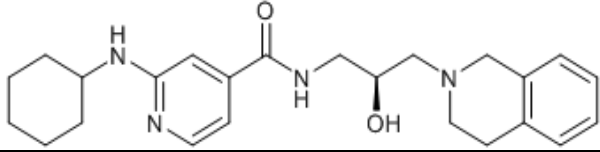
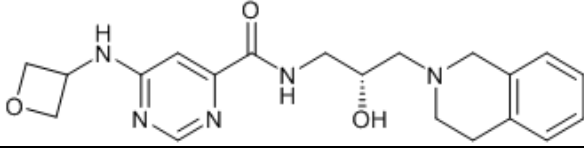
273		367,1354	368
274		368,1736	369,1
275		379,2008	380,1
276		383,1401	384,2
277		440,2424	441,1
278		459,194	460,2
279		423,227	424,3
280		382,2117	383,1
281		396,2274	397,2
282		464,2148	465,1
283		460,1893	461,2

284		424,2223	425,3
285		493,2301	494,1
286		489,2046	490,3
287		453,2376	454,3
288		424,2474	425,3
289		492,2348	493,3
290		488,2093	489,2
291		439,2583	440,3
292		437,2791	438,3
293		436,2474	437,3
294		350,1743	351,1

295		360,1838	361,1
296		367,1696	368,2
297		488,2206	489,3
298		410,2318	411,1
299		382,2005	383,1
300		491,2508	492,1
301		487,2253	488,1
302		451,2583	452,3
303		477,2352	478,1
304		452,2424	453,3

305		351,1695	352,1
306		396,2161	397,2
307		424,2474	425,1
308		410,2318	411,1
309		425,2315	426,1
310		409,2478	410,3
311		413,2427	414,3
312		413,2427	301,1
313		439,2583	440,1
314		383,2321	384,1

315		425,2427	426,1
316		451,2195	452,3
317		361,179	362,1
318		376,1787	377,1
319		428,0848	429
320		369,2165	370,1
321		453,2628	454,2
322		493,2941	494,2
323		411,2158	412,3
324		424,2474	425,1
325		406,2117	407,3
326		448,2587	449,3

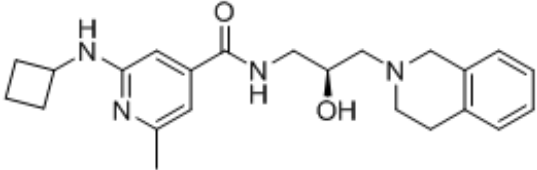
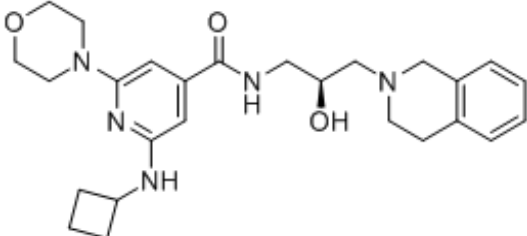
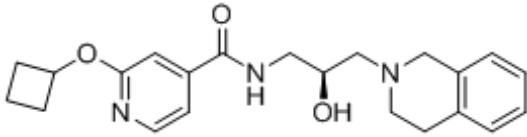
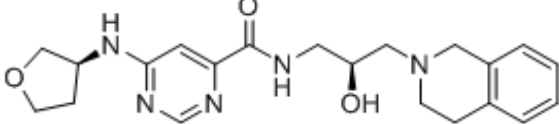
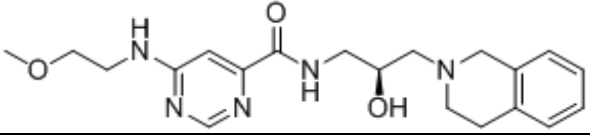
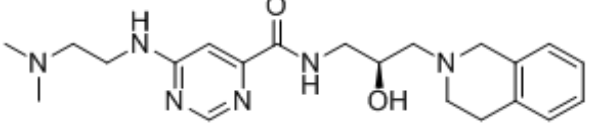
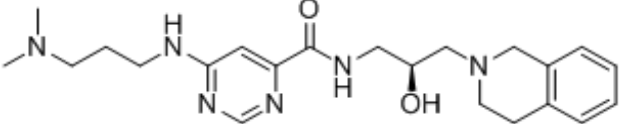
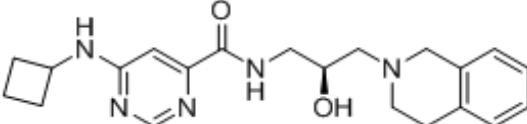
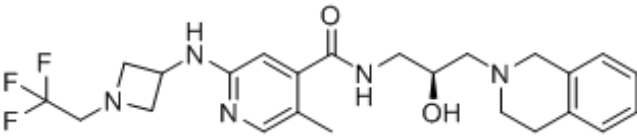
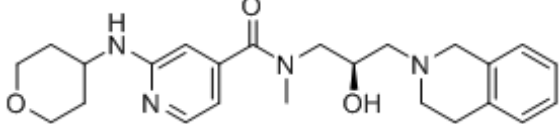
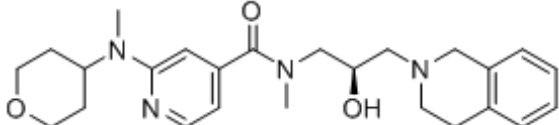
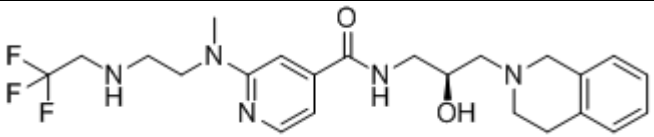
327		376,1787	377,2
328		381,2052	382,2
329		467,2784	468,2
330		499,2835	500,2
331		500,2787	501,2
332		410,2318	411,1
333		394,2369	395,3
334		394,2369	395,3
335		408,2525	409,1
336		383,1957	384,2

[00250] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1В, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

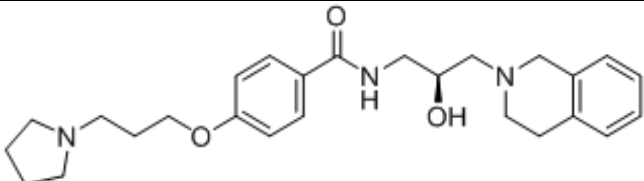
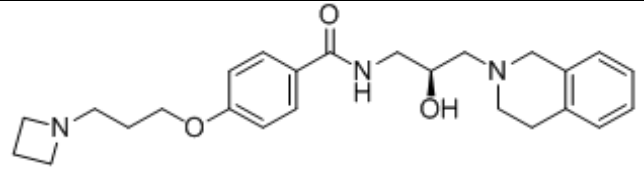
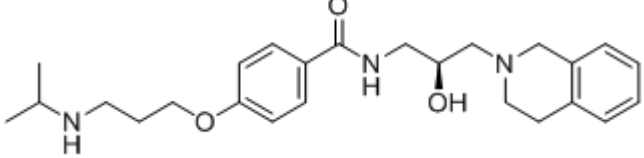
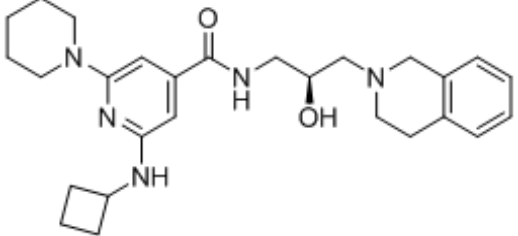
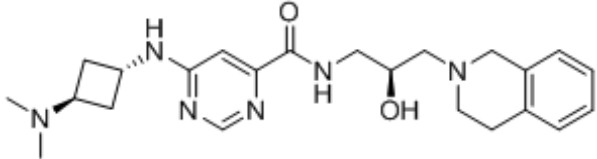
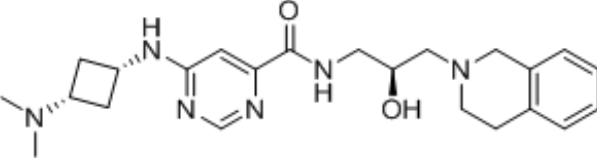
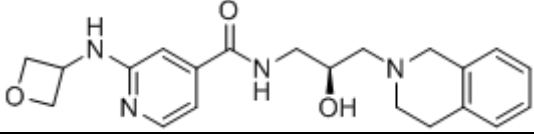
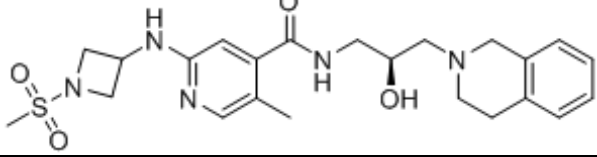
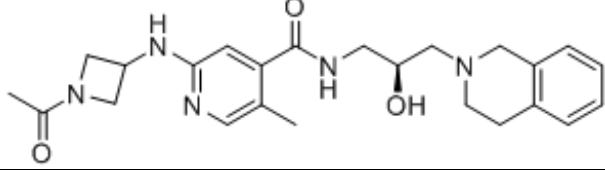
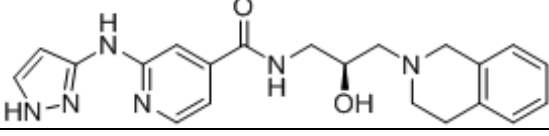
Таблиця 1В

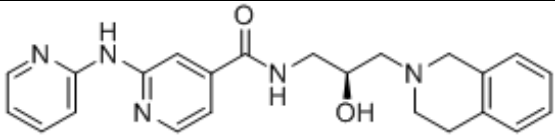
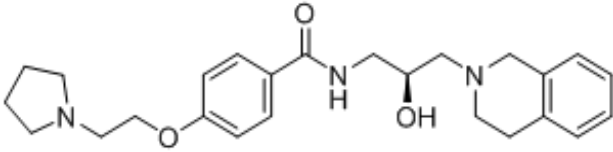
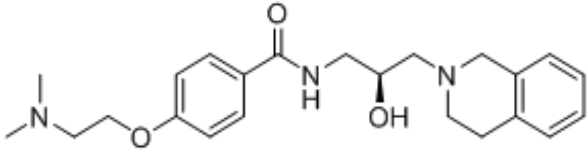
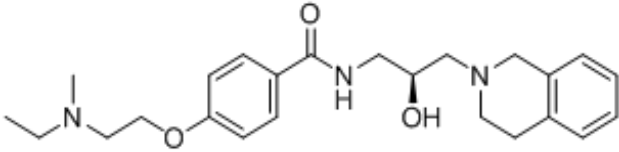
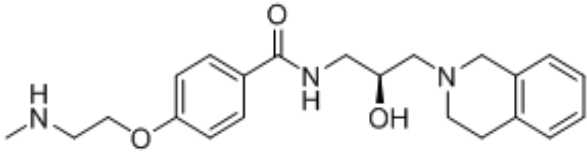
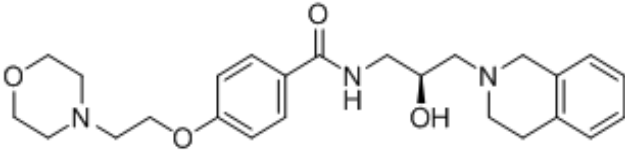
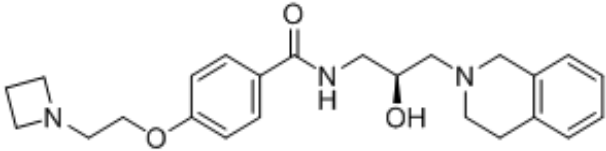
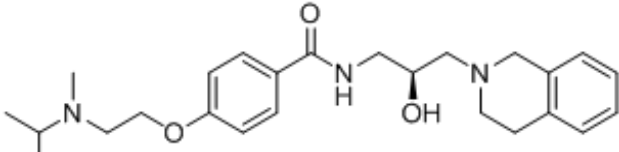
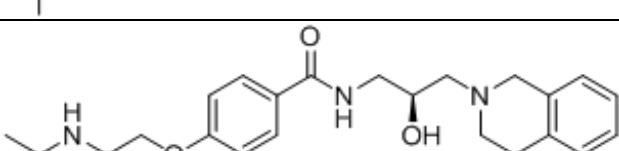
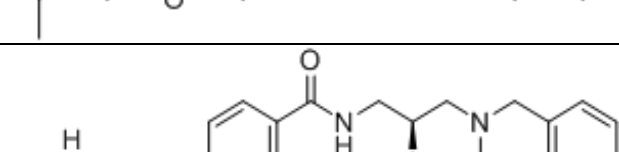
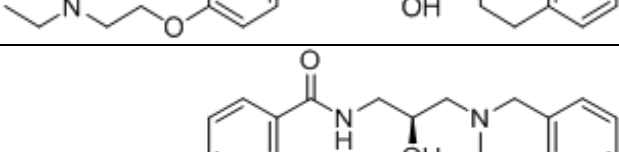
Приклади сполук

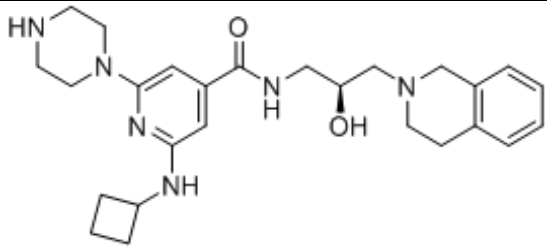
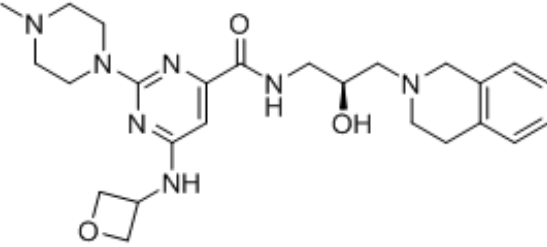
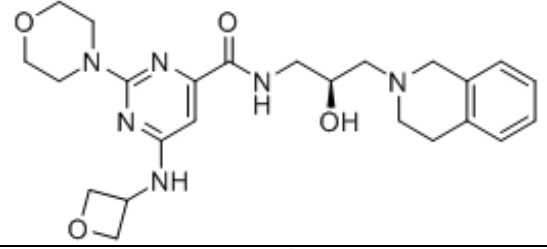
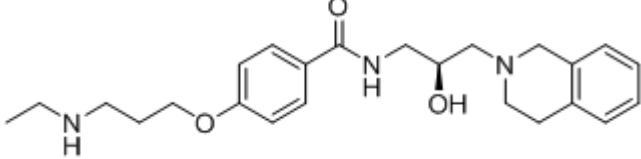
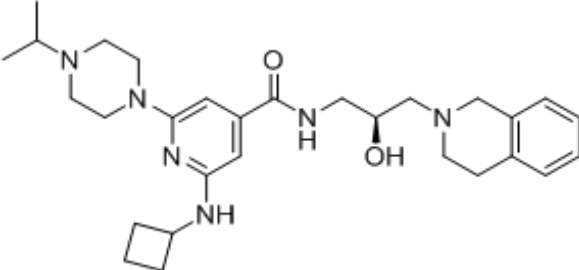
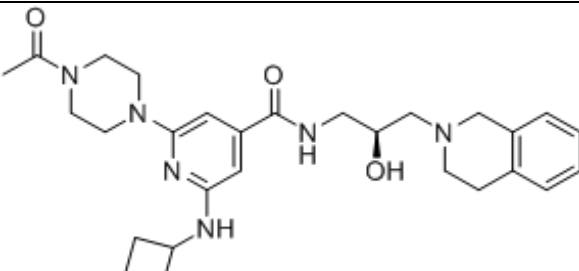
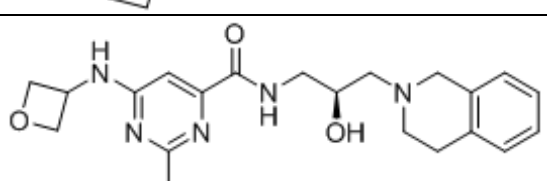
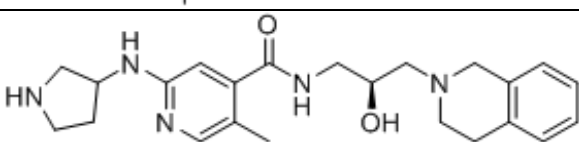
Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS m/z (M+H)
337		387,2208	388,0
338		413,2063	414,1
340		454,258	455,3
341		395,2321	396,3
342		406,2117	407,3
343		403,2008	404,2
344		377,1739	378,2
345		411,2522	412,2
346		437,2678	438,3
347		409,2365	410,1

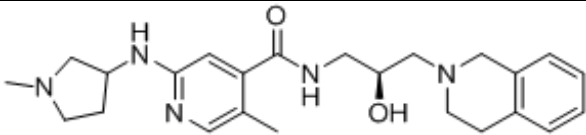
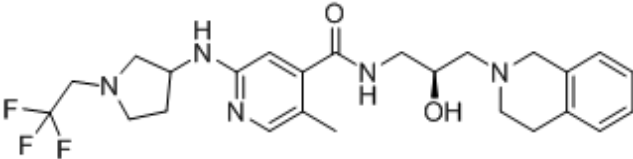
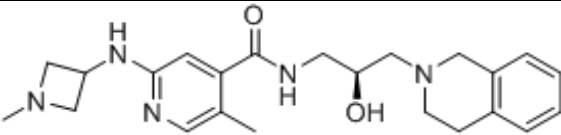
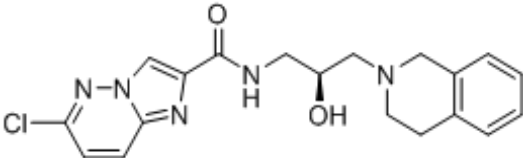
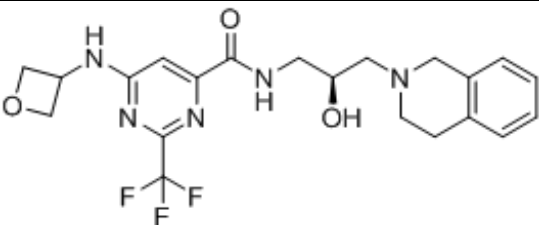
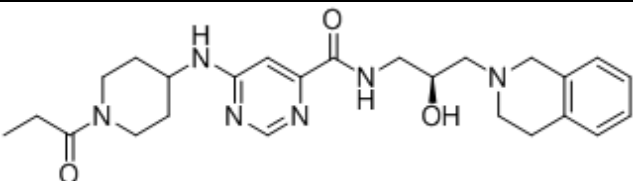
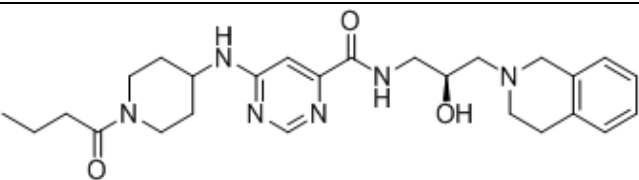
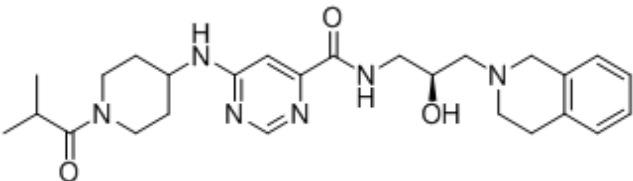
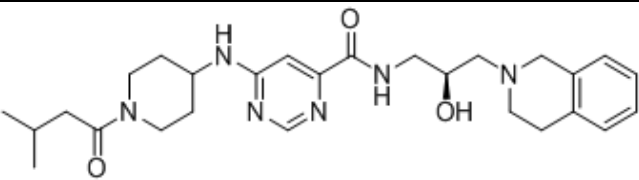
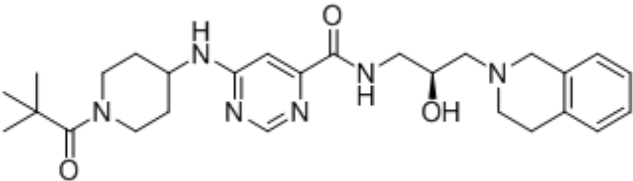
348		394,2369	395,1
349		465,274	466,3
350		381,2052	382,2
351		397,2114	398,1
352		385,2114	386,1
353		398,243	399,1
354		412,2587	413,1
355		381,2165	382,2
356		477,2352	478,2
357		424,2474	425,1
358		438,2631	439,2
359		465,2352	466,3

360		419,2209	420,3
361		433,2365	434,3
362		451,2835	452,1
363		453,2628	454,1
364		397,2114	398,2
365		397,2114	398,1
366		383,1957	384,2
367		383,1957	384,2
368		463,2471	464,3
369		477,2628	478,3
370		447,2522	448,3
371		437,2678	438,3

372		437,2678	438,3
373		423,2522	424,3
374		425,2678	426,3
375		463,2947	464,3
376		424,2587	425,1
377		424,2587	425,1
378		382,2005	383,1
379		473,2097	474,1
380		437,2427	438,2
381		392,1961	393,1

382		403,2008	404,2
383		423,2522	424,1
384		397,2365	398,2
385		411,2522	412,3
386		383,2209	384,3
387		439,2471	440,1
388		409,2365	410,2
389		425,2678	426,1
390		411,2522	412,2
391		397,2365	398,2
392		397,2365	398,2

393		464,29	465,3
394		481,2801	482,3
395		468,2485	469,1
396		411,2522	412,2
397		506,3369	507,2
398		506,3005	507,3
399		397,2114	398,1
400		409,2478	410,2

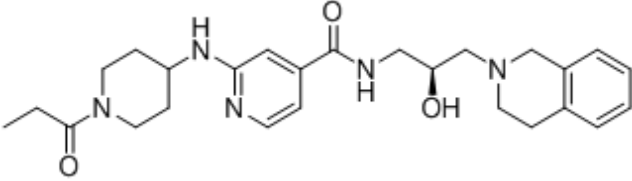
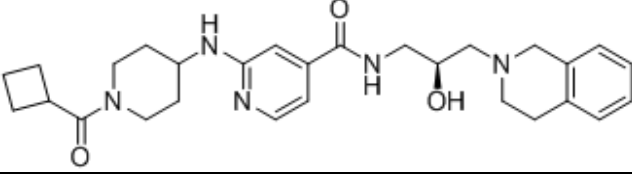
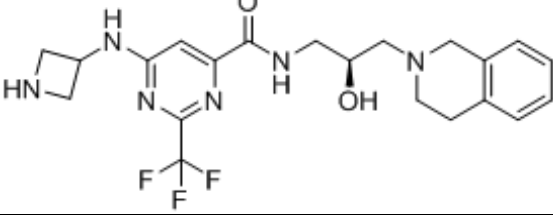
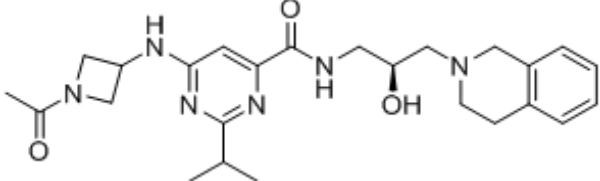
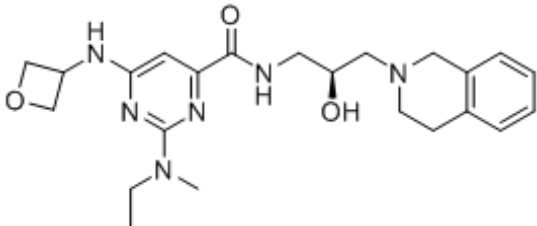
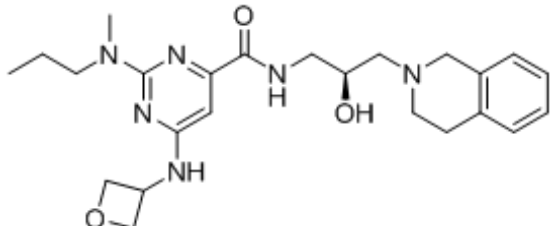
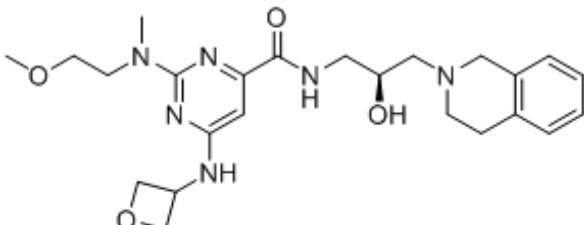
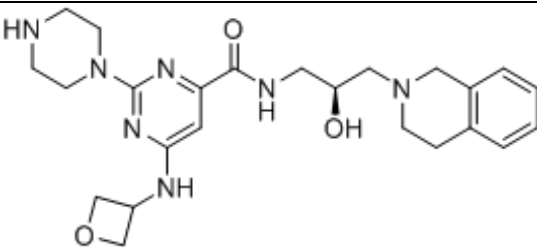
401		423,2634	424,1
402		491,2508	492,2
403		409,2478	410,3
404		385,1306	386,0
405		451,1831	452,1
406		466,2692	467,2
407		480,2849	481,1
408		480,2849	481,2
409		494,3005	495,2
410		494,3005	495,2

411		437,2791	438,2
412		403,2008	404,1
413		478,3056	479,3
414		466,2692	467,2
415		452,2536	453,2
416		452,2536	453,2
417		466,2692	467,2
418		478,2692	479,2
419		492,2849	493,2
420		384,2161	385,1

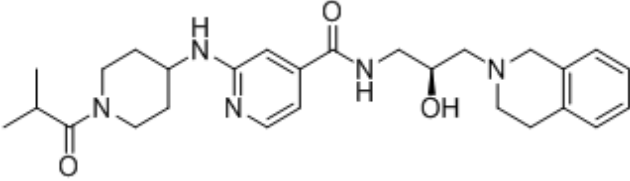
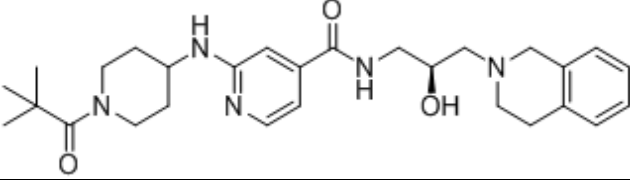
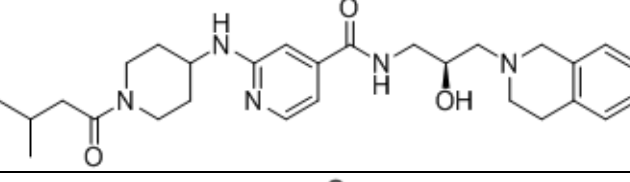
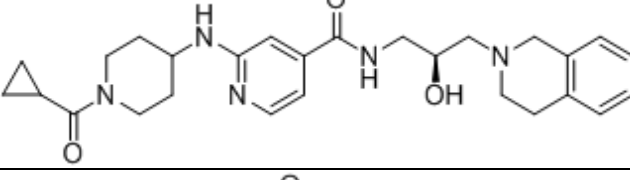
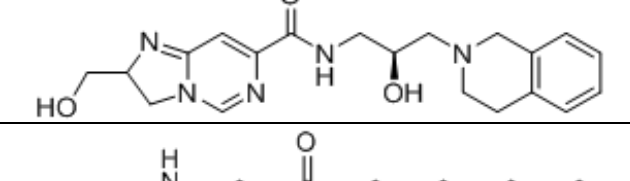
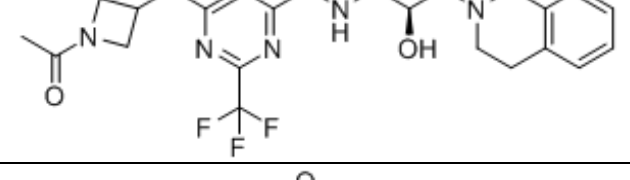
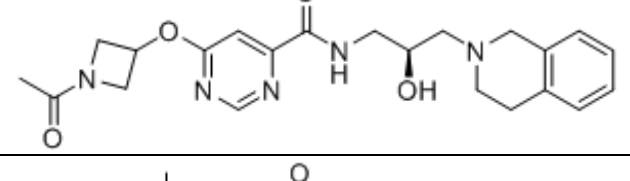
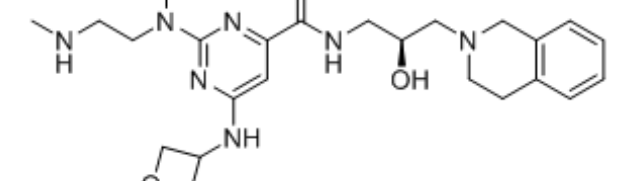
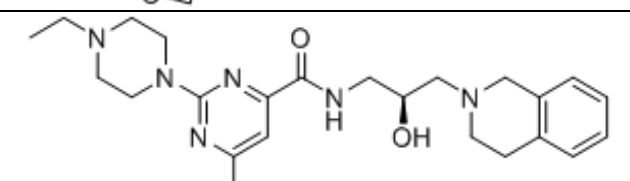
421		452,2035	453,2
422		401,1863	402,1
423		424,2587	425,2
424		466,2692	467,2
425		450,2379	451,2
429		327,1695	328,0
430		466,3056	467,3
431		393,1913	394,1
432		407,207	408,1
433		406,2117	407,2
434		396,2161	397,1
435		382,2005	383,1

436		382,2005	383,1
437		417,1568	418,0
438		438,2743	439,2
439		383,1957	384,2
440		438,2379	439,1
441		507,2958	508,3
442		522,3067	523,2
443		509,2751	510,2
444		423,227	424,2

445		478,2304	479,2
446		478,2304	479,2
447		467,2645	468,3
448		397,2114	398,1
449		425,2427	426,2
450		438,2379	439,1
451		452,2536	453,2
452		411,227	412,2
453		466,2805	467,2

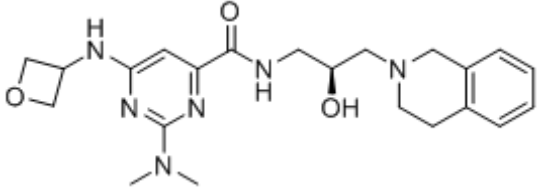
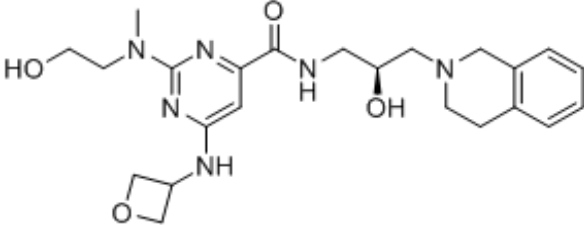
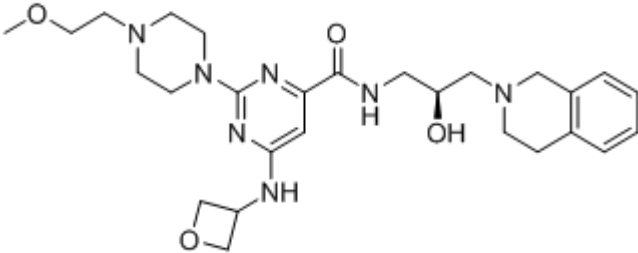
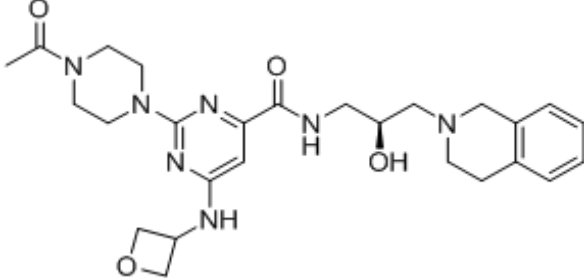
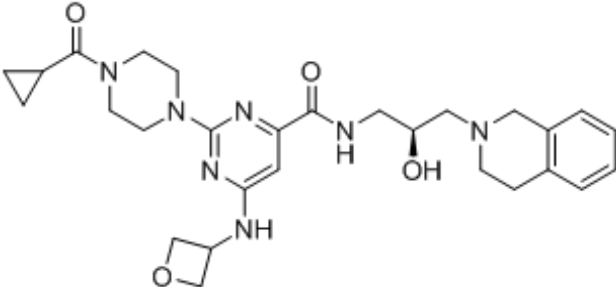
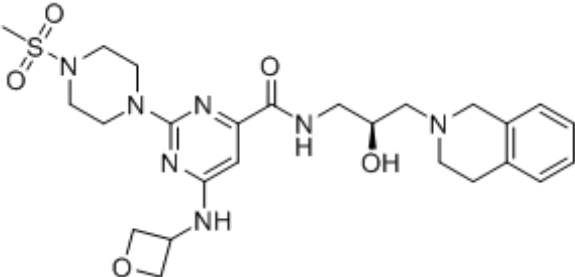
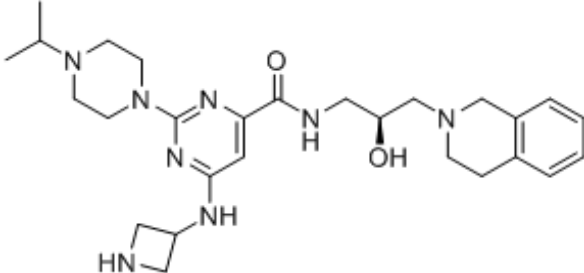
454		465,274	466,2
455		491,2896	492,3
456		450,1991	451,1
457		466,2692	467,2
458		440,2536	441,2
459		454,2692	455,2
460		470,2642	471,2
461		467,2645	468,2

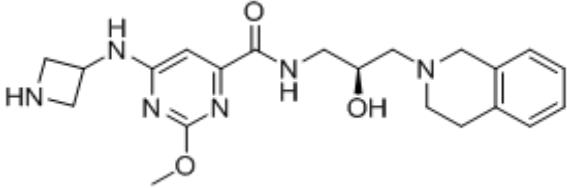
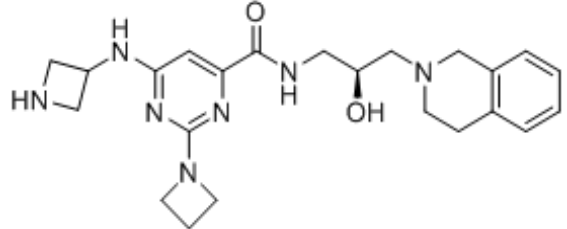
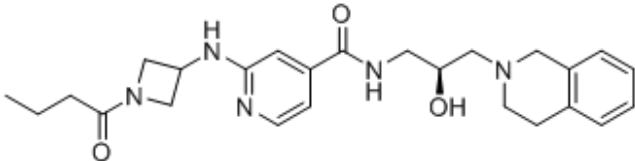
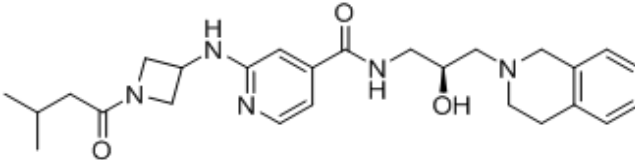
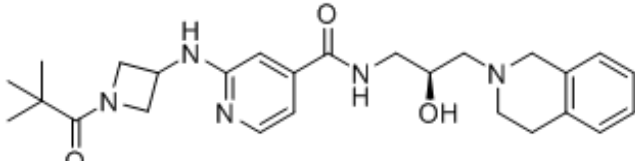
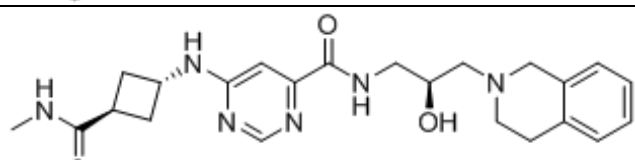
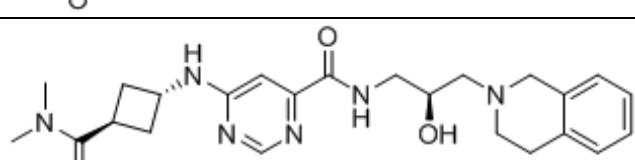
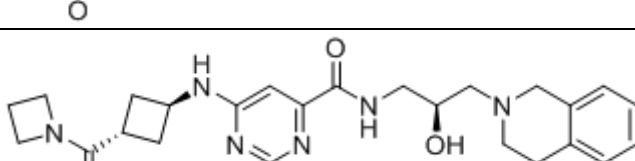
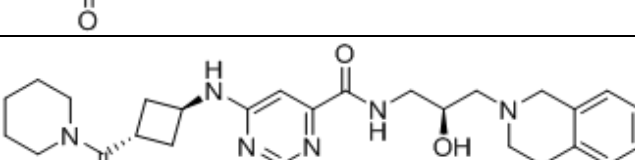
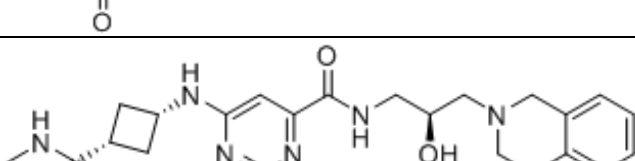
462		523,2907	524,3
463		537,3064	538,3
464		439,2583	440,2
465		413,2063	414,1
466		494,3118	495,2
467		440,2536	441,2
468		479,2896	480,2

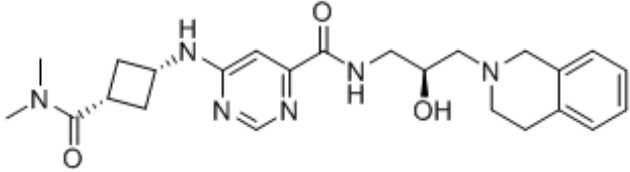
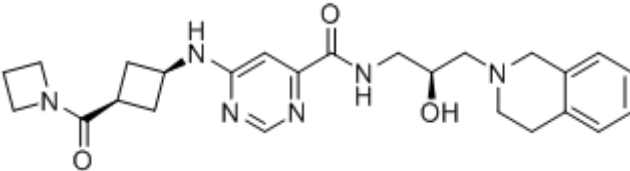
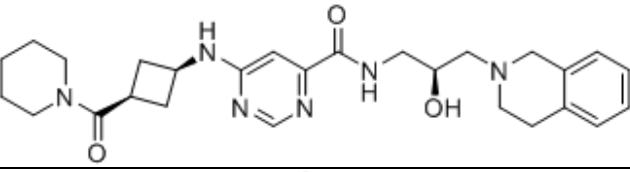
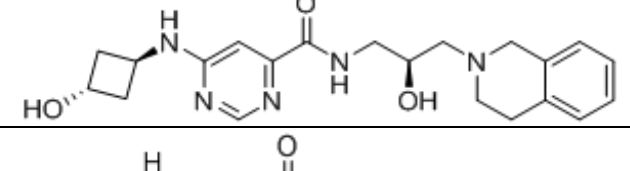
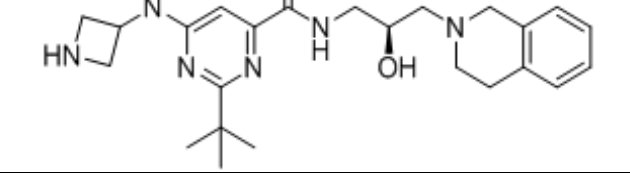
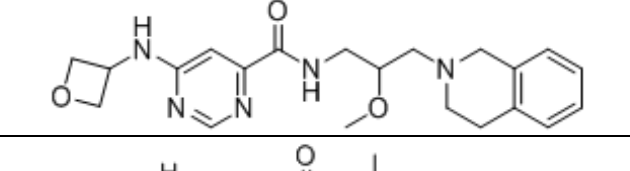
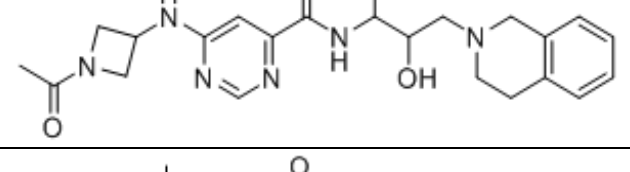
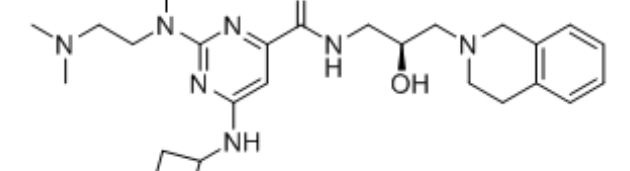
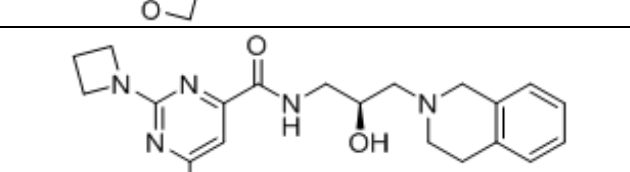
469		479,2896	480,2
470		493,3053	494,2
471		493,3053	494,2
472		477,274	478,2
473		383,1957	384,1
474		492,2097	493,2
475		425,2063	426,2
476		469,2801	470,2
477		495,2958	496,3

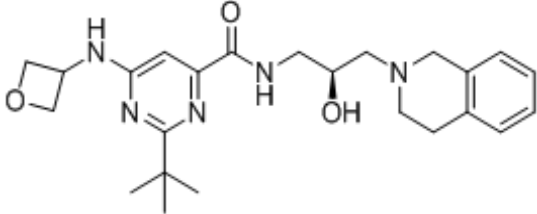
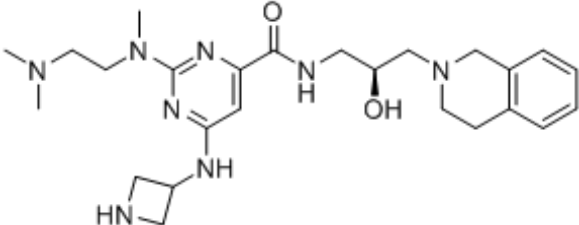
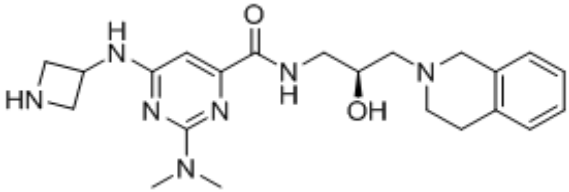
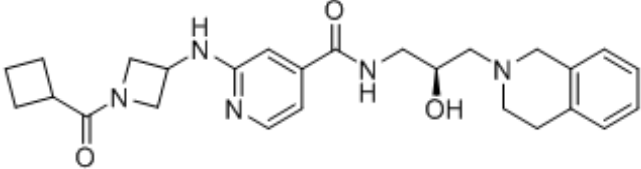
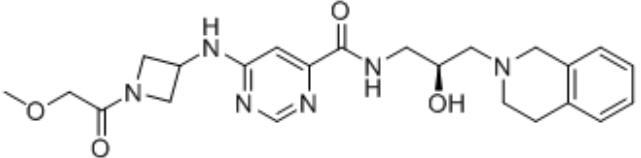
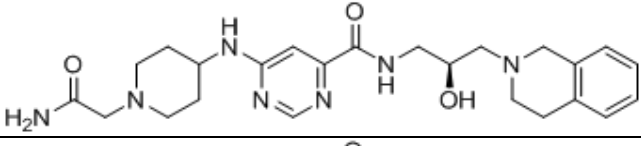
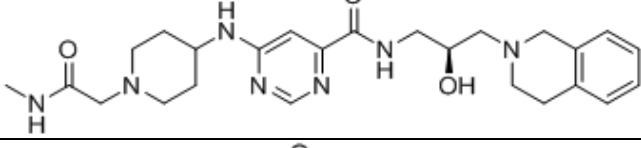
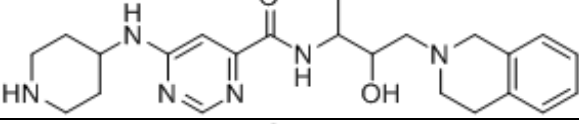
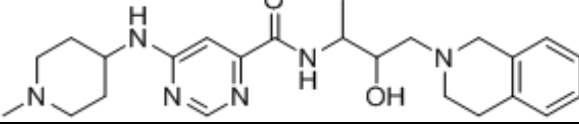
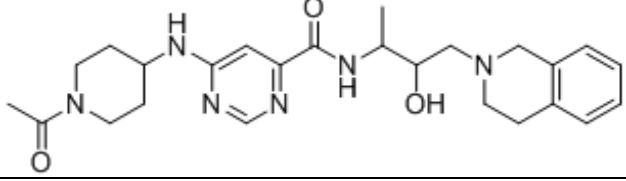
478		509,3114	510,3
479		551,322	552,3
480		423,227	424,2
481		454,2805	455,2
482		468,2961	469,3
483		508,291	509,2
484		522,3067	523,3

485		534,3067	535,3
486		426,2379	427,1
487		410,243	411,2
488		437,2427	438,1
489		451,2583	452,1
490		449,2427	450,1
491		397,2114	398,2
492		397,2114	398,2
493		397,2114	398,2

494		426,2379	427,3
495		456,2485	457,1
496		525,3064	526,3
497		509,2751	510,2
498		535,2907	536,3
499		545,242	546,3
500		508,3274	509,3

501		412,2223	413,1
502		437,2539	438,1
503		451,2583	452,3
504		465,274	466,3
505		465,274	466,3
506		438,2379	439,2
507		452,2536	453,2
509		464,2536	465,2
511		492,2849	493,2
513		438,2379	439,2

515		452,2536	453,2
517		464,2536	465,2
519		492,2849	493,3
521		397,2114	398,2
522		438,2743	439,2
523		397,2114	398,2
524		438,2379	439,1
525		483,2958	484,3
526		438,2379	439,2

527		439,2583	440,3
528		482,3118	483,2
529		425,2539	426,2
530		463,2583	464,3
531		454,2329	455,2
532		467,2645	468,3
533		481,2801	482,3
534		424,2587	425,2
535		438,2743	439,2
536		466,2692	467,2

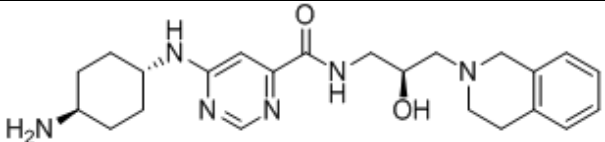
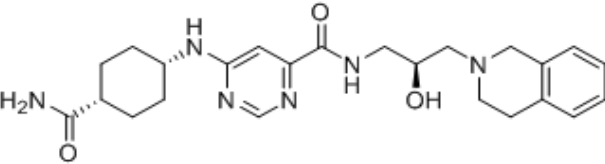
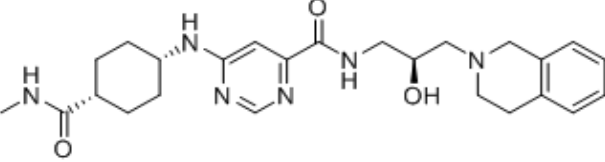
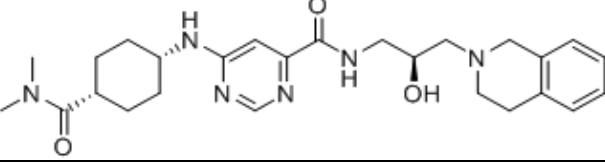
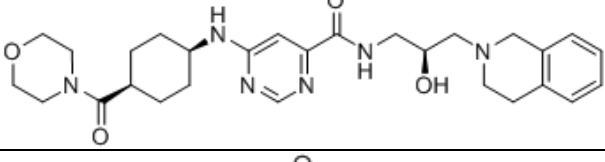
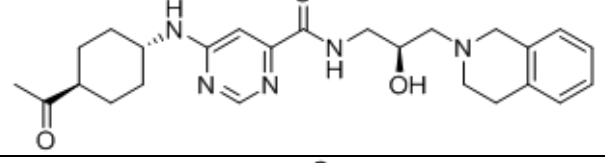
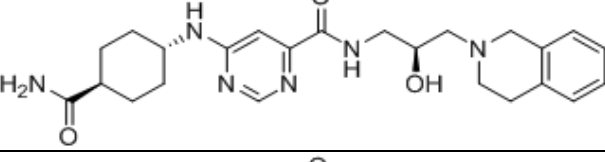
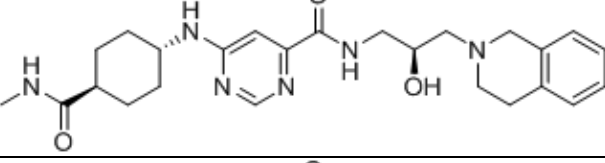
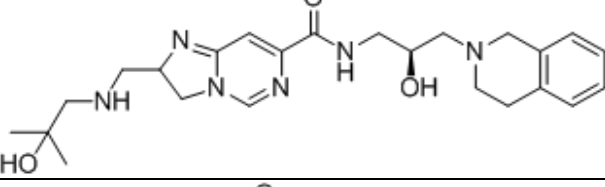
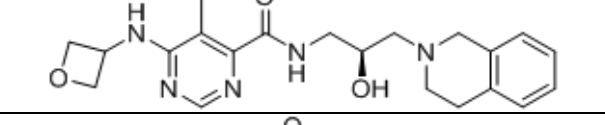
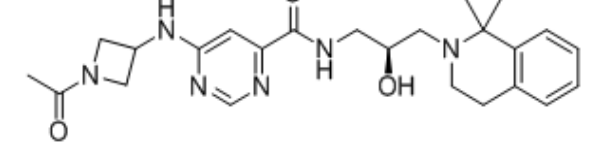
538		424,2587	425,2
540		438,2743	439,3
542		466,2692	467,3
544		397,2114	398,2
545		383,1957	384,1
546		480,2849	481,3
547		454,2329	455,3
548		383,1957	384,2
549		409,2478	410,2
550		467,2896	468,2
551		451,2583	452,2

552		492,2849	493,2
553		492,2849	493,3
554		401,1885	402,2
555		433,1784	434,1
556		415,2042	416,2
557		423,227	424,0
558		466,2692	467,3
559		411,227	412,3
560		455,2533	456,0
561		512,3111	512,2

562		512,3111	513,2
563		411,227	412,2
564		452,2536	453,2
565		381,2165	382,2
566		491,2896	492,2
567		495,2958	496,3
568		456,2307	457,3
569		516,2519	517,3
570		498,2777	499,3
571		452,2536	453,2
572		452,2536	453,2

573		397,2114	398,2
574		438,2379	439,2
575		395,2321	396,2
576		439,2583	440,3
577		463,2583	464,3
578		463,2583	464,3
579		482,3005	483,3
580		488,2206	489,2
581		470,2464	471,3
582		438,2379	439,1
583		438,2379	439,2

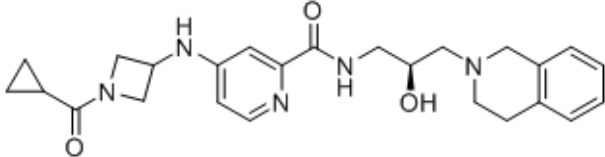
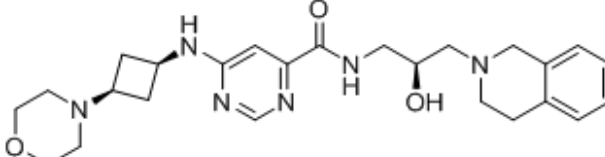
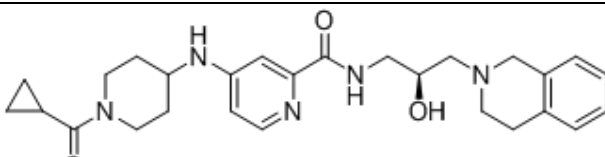
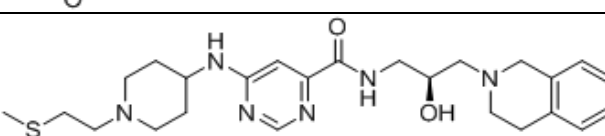
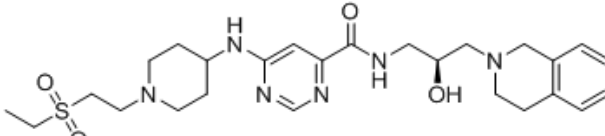
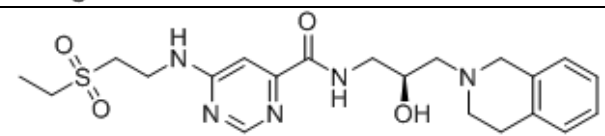
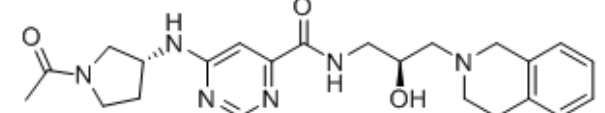
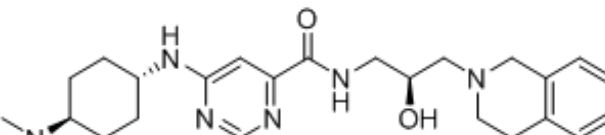
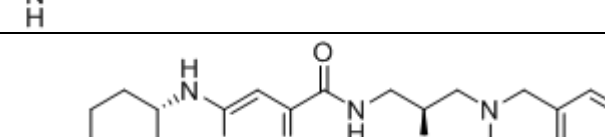
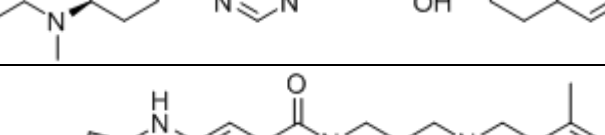
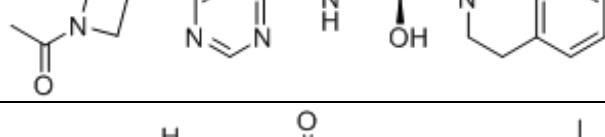
584		466,2692	467,3
585		425,2427	426,2
586		439,2583	440,3
587		480,2849	481,3
588		411,227	412,2
589		452,29	453,3
590		466,2692	467,3
591		424,2587	425,2
592		425,2427	426,2
593		452,29	453,2
594		466,2692	467,2

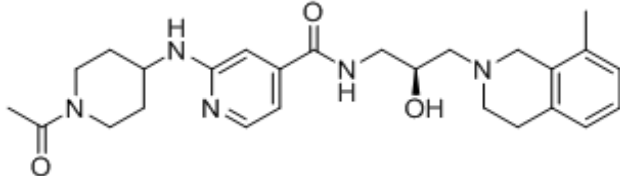
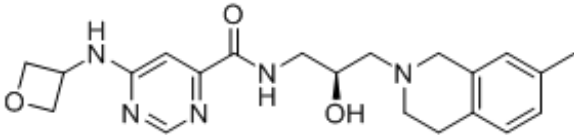
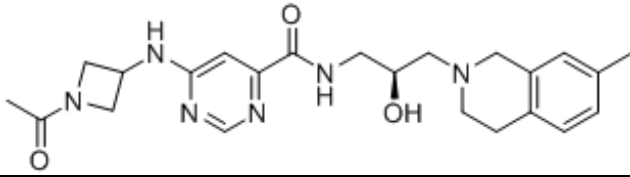
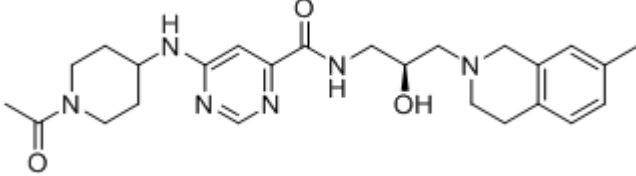
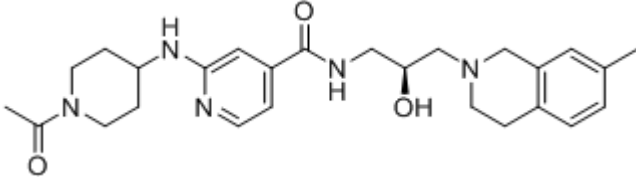
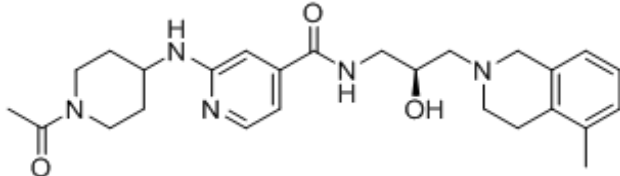
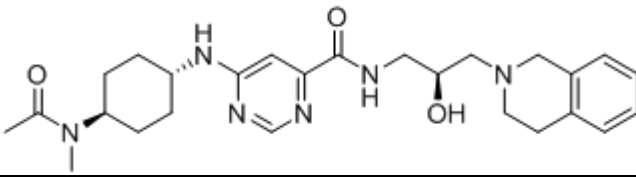
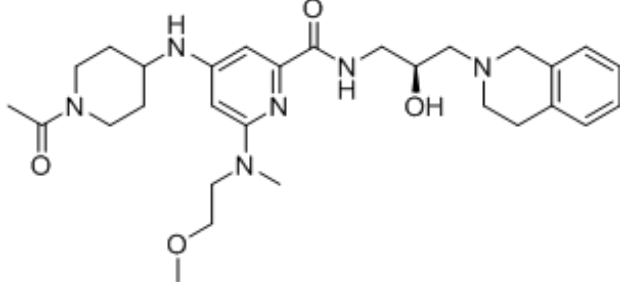
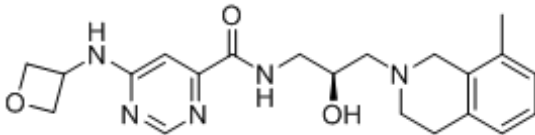
595		424,2587	425,2
596		452,2536	453,2
597		466,2692	467,2
598		480,2849	481,2
599		522,2955	523,2
600		451,2583	452,2
601		452,2536	453,3
602		466,2692	467,3
603		454,2692	455,3
604		397,2114	398,2
605		452,2536	453,3

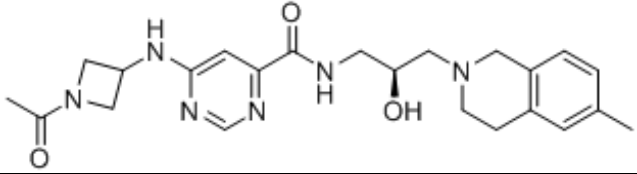
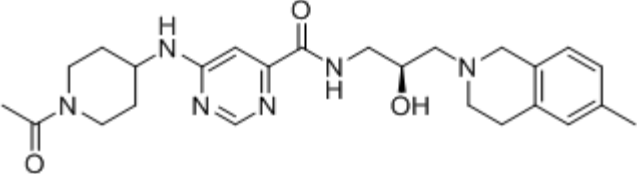
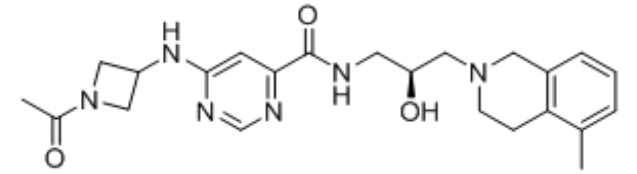
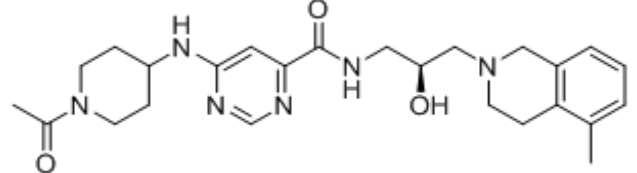
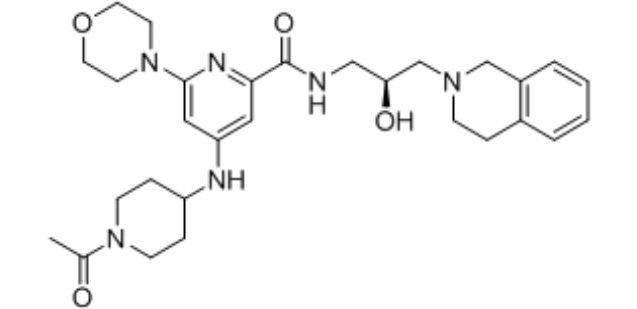
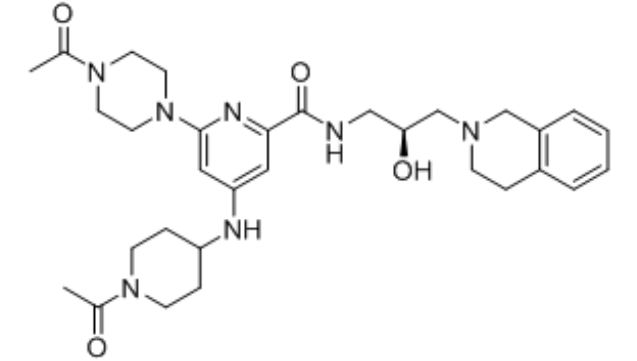
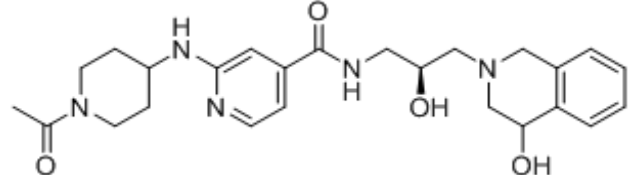
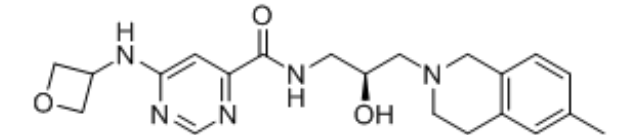
606		480,2849	481,3
607		397,2114	398,2
608		438,2379	439,3
609		466,2692	467,3
610		494,3005	495,3
611		536,3111	537,3
612		549,3427	550,3
613		577,3377	578,4

614		538,3268	539,3
615		451,2583	452,2
616		522,2955	523,3
617		502,2362	503,2
618		453,274	454,2
619		411,227	412,2
620		425,2427	426,3
621		439,2332	440,3
622		453,2488	454,2
623		467,2645	468,2
624		439,2583	440,1

625		398,2066	399,2
626		493,2301	494,2
627		481,2689	482,1
628		538,3268	539,2
629		424,2223	425,2
630		438,2743	439,2
631		466,3056	467,2
632		480,2849	481,2
634		383,1957	384,2
635		423,227	424,2

636		449,2427	450,3
637		466,2692	467,3
638		477,274	478,2
639		484,262	485,3
640		530,2675	531,3
641		447,194	448,2
642		438,2379	439,1
661		438,2743	439,2
662		466,3056	467,3
663		438,2379	439,2
664		466,2692	467,3

665		465,274	466,3
666		397,2114	398,2
667		438,2379	439,3
668		466,2692	467,3
669		465,274	466,2
670		465,274	466,3
671		480,2849	481,0
672		538,3268	539,2
673		397,2114	398,2

674		438,2379	439,3
675		466,2692	467,3
676		438,2379	439,3
677		466,2692	467,0
678		536,3111	537,2
679		577,3377	578,3
680		467,2533	468,3
681		397,2114	398,2

682		465,274	466,3
683		397,2114	398,2
684		549,3427	550,3
685		494,3005	495,2
686		396,2274	397,2
687		452,2536	453,1
688		451,2583	452,1
689		410,243	411,1
690		438,2379	439,3

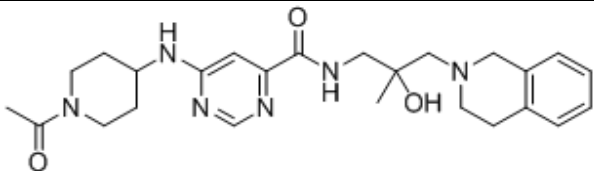
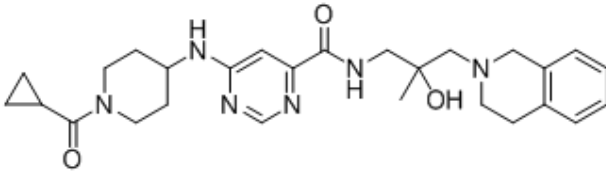
691		465,274	466,3
692		465,274	466,3
693		411,227	412,2
694		465,274	466,1
695		465,274	466,3
696		465,274	466,3

[00251] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1С, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Таблиця 1С

Приклади сполук

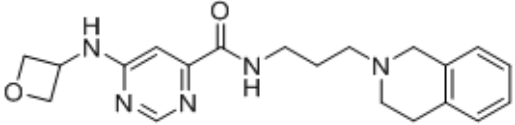
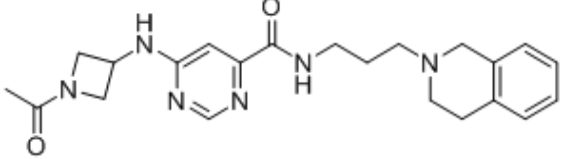
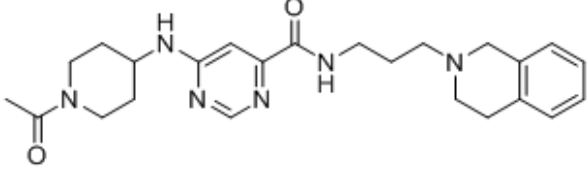
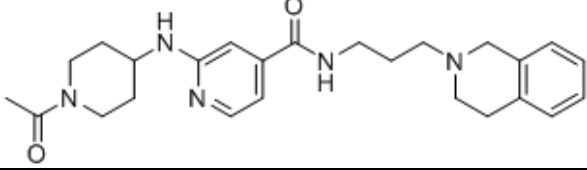
Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS m/z (M+H)
646		397,2114	398,1
647		424,2587	425,2
648		438,2743	439,2

649		466,2692	467,2
650		492,2849	493,2

[00252] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1D, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Таблиця 1D

Приклади сполук

Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS m/z (M+H)
651		367,2008	368,2
652		408,2274	409,2
653		436,2587	437,3
654		435,2634	436,3

5

[00253] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1E, або її фармацевтично прийнятною сіллю:

Таблиця 1Е

Приклади сполук

Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS m/z (M+H)
655		426,218	427,2
656		454,2493	455,3
657		381,2165	382,2
658		450,2743	451,3
659		422,243	423,2
660		449,2791	450,3
697		385,1914	386,0
698		453,254	454,3

[00254] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1F, або її фармацевтично прийнятною сіллю:

Таблиця 1F

Приклади сполук

Сполука №	Структура	Точна маса	LCMS m/z (M+H)
699		423,2383	424,2
700		450,2743	451,3
701		451,2696	452,3

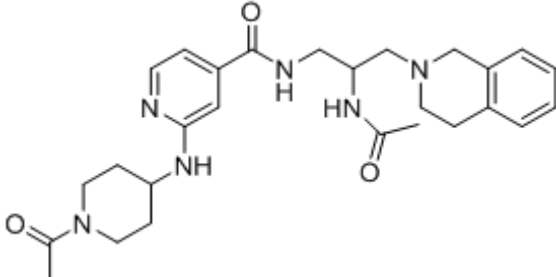
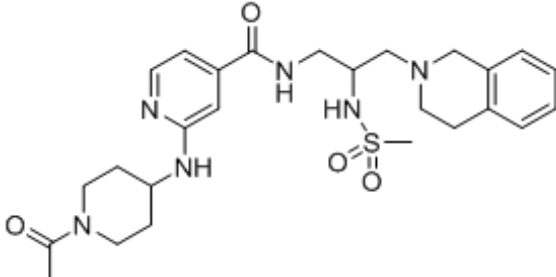
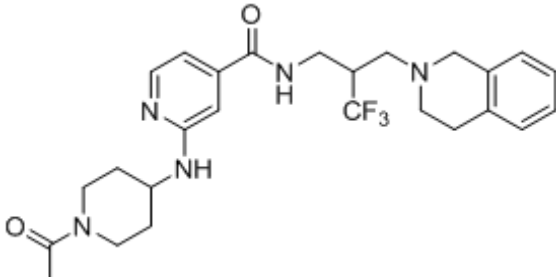
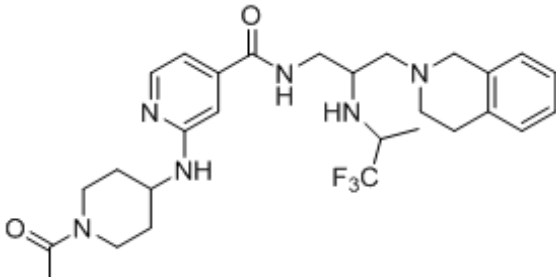
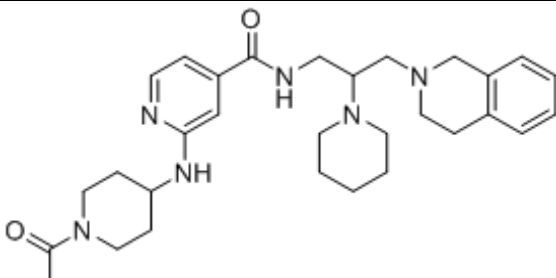
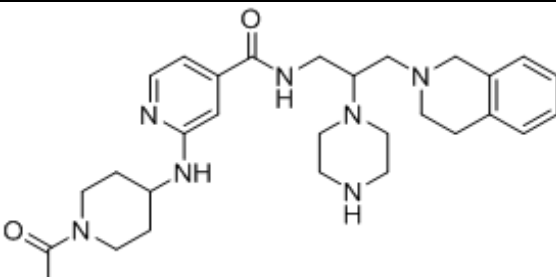
[00255] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є сполукою, зазначеною в таблиці 1G, або її фармацевтично прийнятною сіллю:

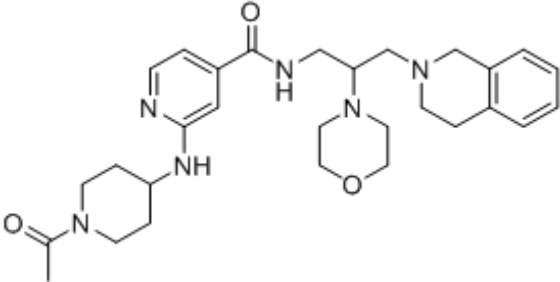
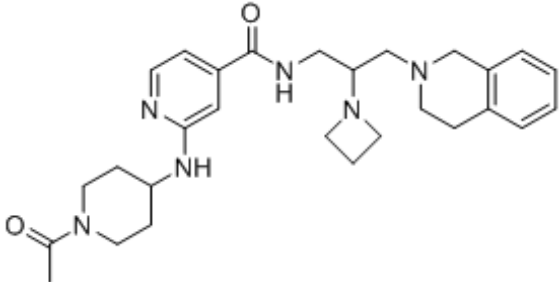
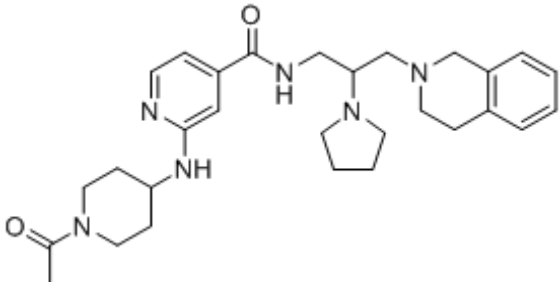
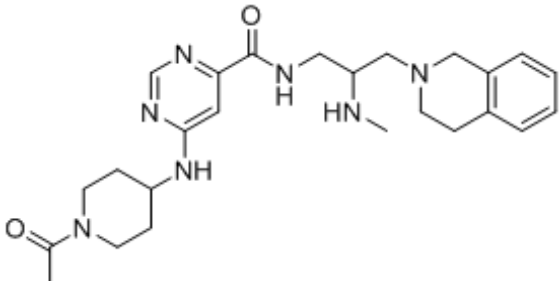
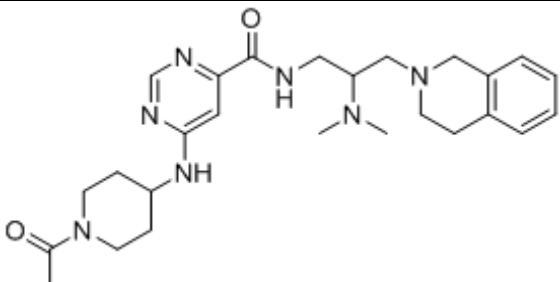
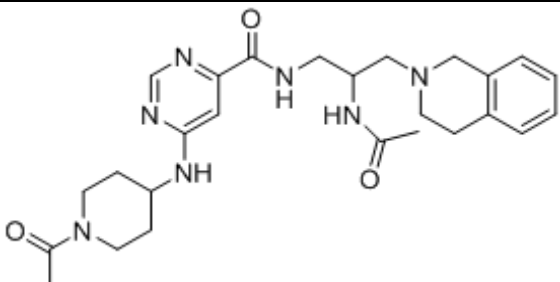
5

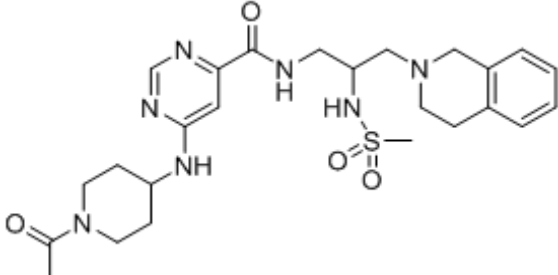
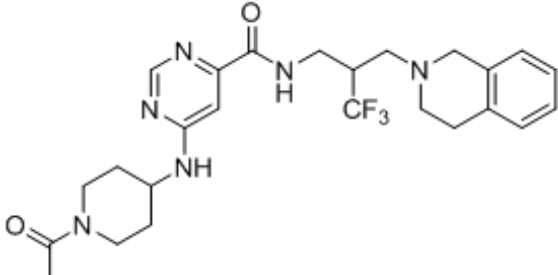
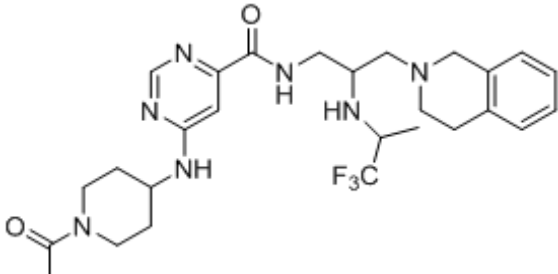
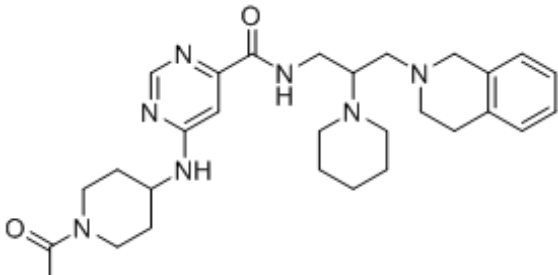
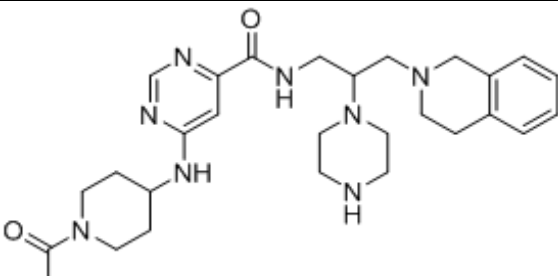
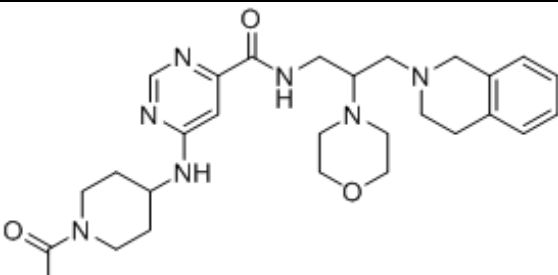
Таблиця 1G

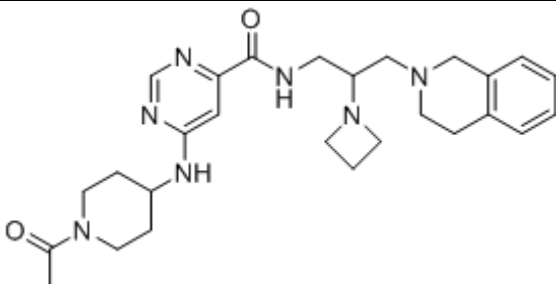
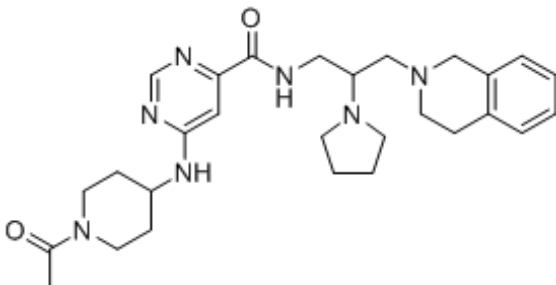
Приклади сполук

Сполука №	Структура	Точна маса
702		464,2900
703		478,3056

704		492,2849
705		528,2519
706		503,2508
707		546,2930
708		518,3369
709		519,3322

710		520,3162
711		490,3056
712		504,3213
713		465,2852
714		479,3009
715		493,2801

716		529,2471
717		504,2461
718		547,2883
719		519,3322
720		520,3274
721		521,3114

722		491,3009
723		505,3165

[00256] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 дикого типу. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує мутантну PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5, наприклад, як виміряно в аналізі, описаному тут. У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 знаходиться в людини. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 при IC₅₀, меншій або рівній 10 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 при IC₅₀, меншій або рівній 1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 при IC₅₀, меншій або рівній 0,1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 в клітині при EC₅₀, меншій або рівній 10 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 в клітині при EC₅₀, меншій або рівній 1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує PRMT5 в клітині при EC₅₀, меншій або рівній 0,1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує проліферацію клітин при EC₅₀, меншій або рівній 10 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує проліферацію клітин при EC₅₀, меншій або рівній 1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука пригнічує проліферацію клітин при EC₅₀, меншій або рівній 0,1 мкМ. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є селективною щодо PRMT5 в порівнянні з іншими метилтрансферазами. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є щонайменше приблизно 10-кратно селективною, щонайменше приблизно 20-кратно селективною, щонайменше приблизно 30-кратно селективною, щонайменше приблизно 40-кратно селективною, щонайменше приблизно 50-кратно селективною, щонайменше приблизно 60-кратно селективною, щонайменше приблизно 70-кратно селективною, щонайменше приблизно 80-кратно селективною, щонайменше приблизно 90-кратно селективною або щонайменше приблизно 100-кратно селективною щодо PRMT5 в порівнянні з однією або кількома іншими метилтрансферазами.

[00257] Фахівцю в даній галузі зрозуміло, що PRMT5 може бути дикого типу PRMT5 або будь-яким мутантом або варіантом PRMT5".

[00258] У деяких варіантах втілення винаходу мутант або варіант PRMT5 містить одну або кілька мутацій (наприклад, консервативні заміни). У деяких варіантах втілення винаходу пропонується точковий мутант PRMT5. У деяких варіантах здійснення точковий мутант PRMT має амінокислотну послідовність зі ступенем гомології в амінокислотній послідовності SEQ ID NO:1 щонайменше приблизно 80 %, наприклад, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 % або щонайменше приблизно 97 %. Крім того, пропонується білок, який має ступінь гомології в амінокислотній послідовності SEQ ID NO:2 щонайменше приблизно 80 %, наприклад, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 % або щонайменше приблизно 97 %.

[00259] У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 є ізоформою A (ідентифікаційний номер в GenBank NP006100) (SEQ ID NO.:1):

MAAMAVGGAG GSRVSSGRDL NCVPEIADTL GAVAKQGFDF LCMFVFHPRF KREFIQEPAK
 NRPGPQTRSD LLLSGRDWNT LIVGKLSPIWI RPDSKVEKIR RNSEAAMLQE LNFGAYLGLP
 AFLPLNQED NTNLARVLTN HIHTGHHSSM FWMRVPLVAP EDLRDDIEN APTTHTEEYS
 GEEKTWMWWH NFRTLCDYSK RIAVALEIGA DLPSNHVIDR WLGEPIKAAI LPTSIFLTNK
 5 KGFPVLSKMH QRLIFRLLKL EVQFIITGTN HHSEKEFCSY LQYLEYLSQN RPPPNAYELF
 AKGYEDYLSQ PLQPLMDNLE SQTYEVFEKD PIKYSQYQQA IYKCLLDVRP EEEKDTNVQV
 LMLVLAGRGP LVNASLRAAK QADRRIKLYA VEKNPNAVVT LENWQFEWVG SQVTVVSSDM
 REWVAPEKAD IIVSELLGSF ADNELSPECL DGAQHFLKDD GVSIPGEYTS FLAPISSSKL
 YNEVRACREK DRDPEAQFEM PYVVRHLNHFH QLSAPQPCFT FSHPNRDPMI DNNRYCTLEF
 10 PVEVNTVLHG FAGYFETVLY QDITLSIRPE THSPGMFSWF PILFPIKQPI TVREGQTICV
 RFWRCSNSKK WYEWAVTAP VCSAIHNPTG RSYTIGL.

[00260] У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 є ізоформою В (ідентифікаційний номер в GenBank NP001034708) (SEQ ID NO:2):

MRGPNSGTEK GRLVPEKQG FDFLCMPVFH PRFKREFIQE PAKNRPGPQT RSDLLLSGRD
 15 WNTLIVGKLS PWIRPDSKVE KIRRNSEAAM LQELNFGAYL GLPAFLLPLN QEDNTNLARV
 LTNHIHTGHH SSMFWMRVPL VAPEDLRDDI IENAPTTHTE EYSGEEKTWM WWHNFRTLCD
 YSKRIAVAL EIGADLPSNHV IDRWLGEPIK AAILPTSIFL TNKKGFPVLS KMHQRLIFRL LKLEVQFIIT
 GTNHHSEKEF CSYLQYLEYL SQNRPPPNAY ELFAKGYEDY LQSPLQPLMD NLESQTYEVF
 EKDPIKYSQY QQAIYKCLLD RVPEEEKDTN VQVLMVLGAG RGPLVNASLR AAKQADRRIK
 20 LYAVEKNPNA VVTLENWQFE EWGSQVTVVS SDMREWVAPE KADIIVSELL GSFADNELSP
 ECLDGAQHFL KDDGVSIPGE YTSFLAPISS SKLYNEVRAC REKDRDPEAQ FEMPYVVRHL
 NFHQLSAPQP CFTFSHPNRD PMIDNNRYCT LEFPVEVNTV LHGFAGYFET VLYQDITLSI
 RPETHSPGMF SWFPILFPIK QPITVREGQT ICVRFWRCN SKKVWYEWAV TAPVCSAIHN
 PTGRSYTIGL.

25 [00261] У деяких варіантах втілення винаходу PRMT5 є варіантом транскрипції 1 (ідентифікаційний номер в GenBank NM_006109).

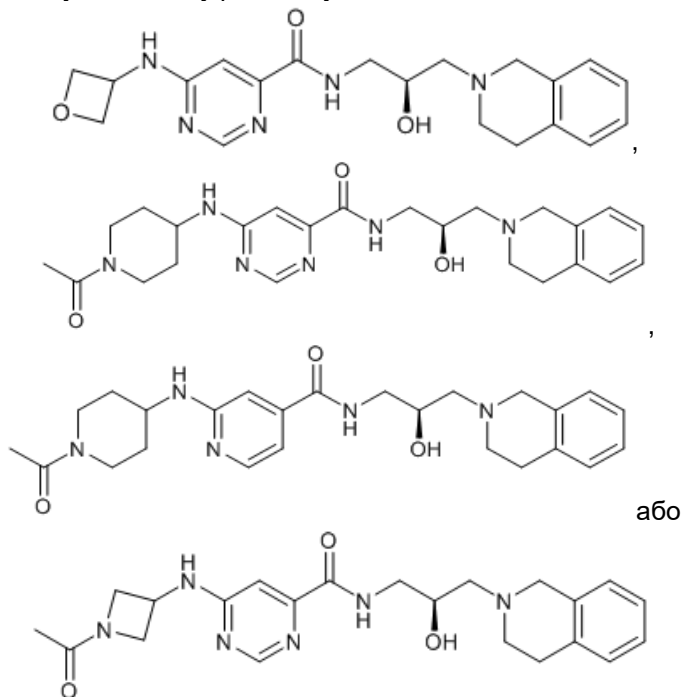
[00262] Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять описану тут сполуку, наприклад, сполуку формули (A), наприклад, формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано тут, і необов'язково фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
 30 Як буде зрозуміло будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки, описані тут сполуки або їх солі можуть бути представлені в різних формах, таких як аморфна, гідрати, сольвати або поліморфи. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована композиція містить дві або більше сполук, описаних в цьому документі. У деяких варіантах втілення винаходу описана тут сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, пропонуються в ефективній кількості в фармацевтичній композиції. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є терапевтично ефективною кількістю. У деяких варіантах здійснення ефективна кількість є кількістю, ефективною для пригнічення PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є кількістю, ефективною для лікування опосередкованого PRMT5 захворювання. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є профілактично ефективною кількістю. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є кількістю, ефективною для запобігання опосередкованого PRMT5 захворювання.

[00263] У деяких варіантах здійснення запропоновані фармацевтичні композиції містять описану тут сполуку, наприклад, сполуку формули (A), наприклад, формули (I) або будь-яку з її підроду, наприклад формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, де сполука знаходиться у вигляді вільної основи. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять описану тут сполуку, наприклад, сполуку формули (A), наприклад, сполуку формули (A), наприклад, формули (I) або будь-яку з її підроду, наприклад формули (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XV-a), (XVI-a), (XVII-a), (XVII-b), (XVIII-a), (XV-b) або (XV-c), і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, де сполука знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, в загальному визначеної тут. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять гідрохлорид описаної тут сполуки, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять сіль винної кислоти сполуки, описаної тут, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах здійснення запропоновані фармацевтичні композиції містять монотартратну сіль сполуки, описаної тут, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять бітартратну сіль сполуки, описаної тут, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції

містять монотартратну сіль і бітартратну сіль сполуки, описаної тут, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять описану тут сполуку у вигляді вільної основи і фармацевтично прийнятної солі і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

5

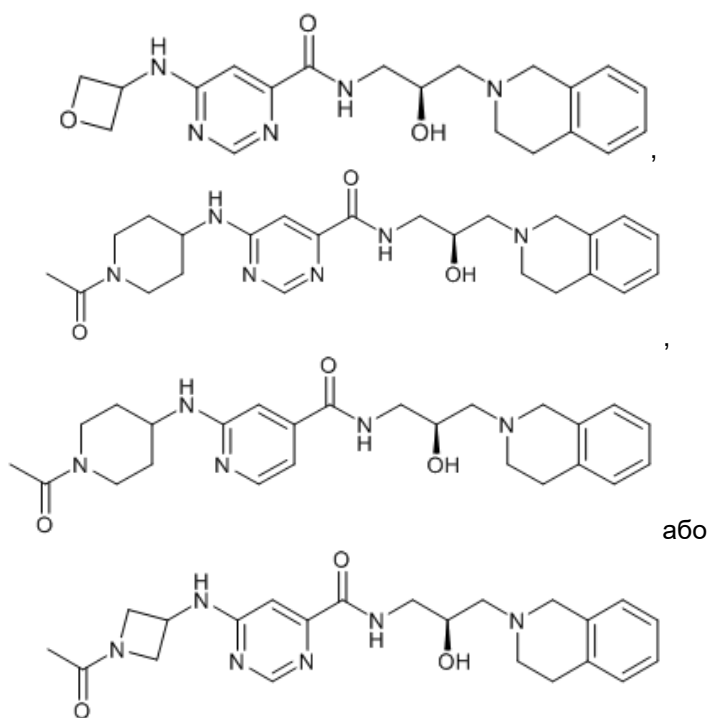
[00264] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять сполуку однієї з наступних формул у вигляді вільної основи і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину:



10

[00265] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять сполуку однієї з наступних формул у вигляді фармацевтично прийнятної солі, як в загальному визначено тут, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину:

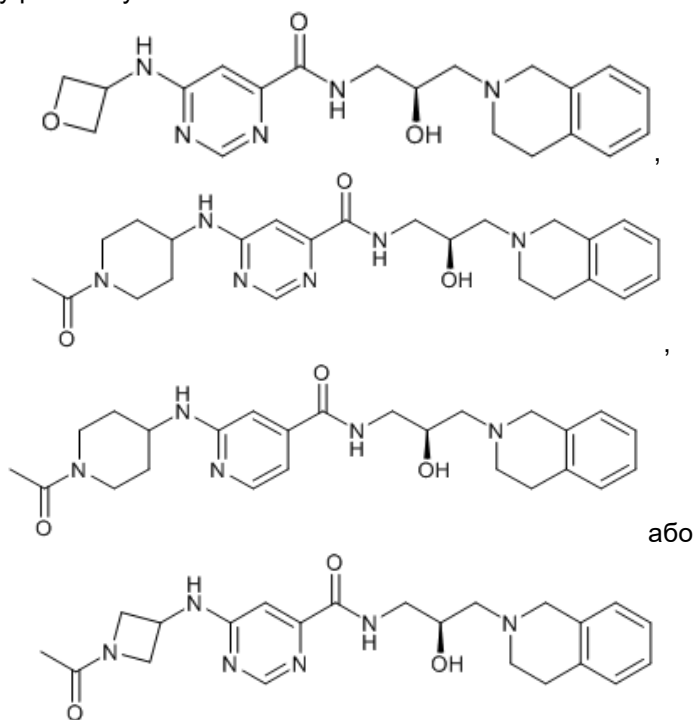
15



20

[00266] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять гідрохлоридну сіль сполуки однієї з наступних формул і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину:

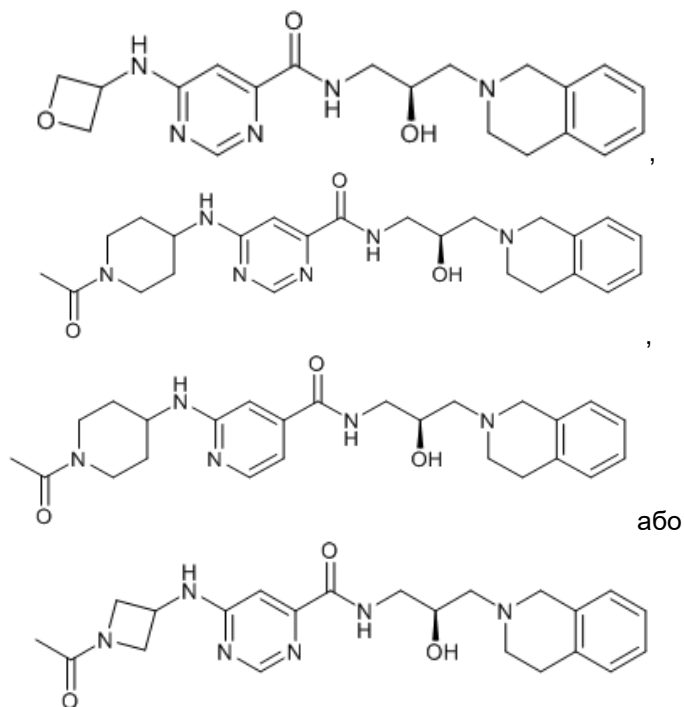
5



10

[00267] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції містять тарtratну сіль сполуки однієї з наступних формул і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину:

15



20

[00268] У деяких варіантах втілення винаходу тарtratна сіль є монотарtratною сіллю. У деяких варіантах втілення винаходу тарtratна сіль є бітарtratною сіллю. У деяких варіантах здійснення запропоновані фармацевтичні композиції містить монотарtratну сіль і бітарtratну сіль, і, необов'язково, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[00269] Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина включає будь-які і всі розчинники, розріджувачі або інші рідкі носії, дисперсії, суспензійні допоміжні речовини, поверхнево-активні речовини, ізотонічні агенти, загусники або емульгатори, консерванти, тверді зв'язувальні речовини, змашувальні речовини тощо, придатні для переважної бажаної лікарської форми.

5 Загальні положення щодо розробки та/або виробництва агентів фармацевтичних композицій можуть бути знайдені, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1980), і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

10 [00270] Фармацевтичні композиції, описані тут, можуть бути отримані будь-яким способом, відомим в даній галузі фармакології. Загалом, такі підготовчі методи включають етапи взяття описаної тут сполуки ("активний інгредієнт"), у поєднанні з носієм і/або одним або декількома іншими додатковими інгредієнтами, а потім, якщо це необхідно і/або бажано, обробку та/або упаковку продукту в бажані одно- або багаторазові дози.

15 [00271] Фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені, упаковані і/або продаватися в об'ємі або одиничній разової дози, та/або у вигляді безлічі одиничних доз. Як використовується тут, термін "разова доза" означає кількість в окремих частинах фармацевтичної композиції, що містить задану кількість активного інгредієнта. Кількість активного інгредієнта в загальному дорівнює дозі активного інгредієнта, яку можна було б вводити суб'єкту, та/або зручній частині такої дози, такої як, наприклад, одна половина або третина такої дози.

20 [00272] Відносні кількості активного інгредієнта, фармацевтично прийнятної допоміжної речовини та/або будь-яких додаткових інгредієнтів в фармацевтичній композиції даного опису будуть змінюватись в залежності від ідентифікації, розміру і/або стану суб'єкта, що потребує лікування, а також в залежності від шляху, яким композиція буде введена. Як приклад, композиція може містити від 0,1 до 100 % (мас./мас.) активного інгредієнта.

25 [00273] Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, використовувані при виробництві запропонованих фармацевтичних композицій, включають інертні розріджувачі, диспергуючі та/або гранулюючі агенти, поверхнево-активні речовини та/або емульгатори, здрібнювальні агенти, зв'язувальні агенти, консерванти, буферні агенти, змашувальні агенти та/або олії. Допоміжні речовини, такі як олія какао і воски для супозиторіїв, фарбувальні агенти, покривальні агенти, підсолоджувачі, смакові та ароматизуючі агенти, також можуть бути присутні в композиції.

30 [00274] Приклади розріджувачів включають карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат кальцію, дикальцію фосфат, сульфат кальцію, гідрогенфосфат кальцію, фосфат натрію лактози, сахарозу, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, каолін, маніт, сорбіт, інозит, хлорид натрію, сухий крохмаль, кукурудзяний крохмаль, цукрову пудру і їх суміші.

35 [00275] Приклади гранулюючих та/або диспергуючих агентів включають картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, крохмаль тапіоки, натрію крохмаль гліколят, глини, альгінову кислоту, гуарову камедь, цитрусову м'якоть, агар, бентоніт, целюлозу і продукти з деревини, природну губку, катіон-обмінні смоли, карбонат кальцію, силікати, карбонат натрію, зшитий полі(вінілпіролідон)(кросповідон), натрію карбоксиметилкрохмаль (натрію крохмаль гліколят), карбоксиметилцелюлозу, зшиту натрієву сіль карбоксиметилцелюлози (кроскармелозу), метилцеллюлозу, попередньо желатинізований крохмаль (крохмаль 1500), мікрокристалічний крохмаль, нерозчинний у воді крохмаль, кальцію карбоксиметилцеллюлозу, алюмосилікат магнезії (Veegum), лаурилсульфат натрію, четвертинні амонієві сполуки, а також їх суміші.

40 [00276] Приклади поверхнево-активних речовин та/або емульгаторів включають природні емульгатори (наприклад, гуміарабік, агар, альгінова кислота, альгінат натрію, трагакант, хондрин, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яєчний жовток, казеїн, ланолін, холестерин, віск і лецитин), колоїдні глини (наприклад, бентоніт (силікат алюмінію) і Veegum (силікат магнезії алюмінію)), похідні довголанцюгових амінокислот, високомолекулярні спирти (наприклад, стеариловий спирт, цетиловий спирт, олеїловий спирт, триацетин моностеарат, етиленгліколь дистеарат, гліцерил моностеарат, пропіленгліколь моностеарат, полівініловий спирт), карбомери (наприклад, карбоксиполіметилен, поліакрилова кислота, полімер акрилової кислоти і карбоксивініловий полімер), карагенан, похідні целюлози (наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, порошок целюлози, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза), складні ефіри сорбіту і жирних кислот (наприклад, поліоксіетиленсорбітан монолаурат (Tween 20), поліоксіетилен сорбітан (Tween 60), поліоксіетиленсорбітан моноолеат (Tween 80), сорбітан монопальмітат (Span 40), сорбітан моностеарат (Span 60), сорбітан тристеарат (Span 65), гліцерил моноолеат, сорбітан моноолеат (Span 80)), поліоксіетиленові ефіри (наприклад, поліоксіетилен моностеарат (Murf 45), поліоксіетилен гідрогенізована рицинова олія, поліетоксильована

рицинова олія, поліоксиметилен стеарат та Солютол), складні ефіри жирних кислот і сахарози, складні ефіри поліетиленгліколю і жирних кислот (наприклад, Cremophor™), поліоксіетиленові ефіри (наприклад, лауриловий ефір поліоксіетилену (Brij 30)), полі(вініл-піролідон), діетиленгліколь-монолаурат, триетаноламін олеат, олеат натрію, олеат калію, етилолеат, олеїнова кислота, етиловий лаурат, лаурилсульфат натрію, Pluronic F68, Poloxamer 188, цетримонія бромід, хлорид цетилпіридинію, хлорид бензалконію, докузат натрію та/або їх суміші.

[00277] Приклади зв'язувальних агентів включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль і крохмальний клейстер), желатин, цукор (наприклад, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, меласу, лактозу, лактит, маніт і т. д.), природні і синтетичні смоли (наприклад, камедь, альгінат натрію, екстракт ірландського моху, камедь панвар, камедь гатті, слиз із лушпиння, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксіетилцеллюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, ацетат целюлози, полі(вінілпіролідон), алюмосиликат магнію (Veegum), арабіногалактан модрини), альгінати, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, неорганічні солі кальцію, кремнієва кислота, поліметакрилат, воски, вода, спирт, та/або їх суміші.

[00278] Приклади захисних речовин включають антиоксиданти, хелатуючі агенти, антимікробні захисні речовини, антигрибкові захисні речовини, спиртові захисні речовини, кислотні захисні речовини та інші захисні речовини.

[00279] Приклади антиоксидантів включають альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, монотіогліцерин, метабісульфіт калію, пропіонову кислоту, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію і сульфід натрію.

[00280] Приклади хелатуючих агентів включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA) та її солі і гідрати (наприклад, едетат натрію, динатрію едетат, тринатрію едетат, динатрію кальцію едетат, дикалію едетат тощо), лимонну кислоту та її солі і гідрати (наприклад, моногідрат лимонної кислоти), фумарову кислоту та її солі і гідрати, яблучну кислоту та її солі і гідрати, фосфорну кислоту і її солі і гідрати, і винну кислоту і її солі і гідрати. Приклади антимікробних захисних речовин включають хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензиловий спирт, бронопол, цетримід, хлорид цетилпіридинію, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, хлорксиленол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідосечовину, фенол, феноксіетанол, фенілетиловий спирт, фенілртуті нітрат, пропіленгліколь і тімеросал.

[00281] Приклади протигрибкових захисних речовин включають бутилпарабен, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію і сорбінову кислоту.

[00282] Приклади спиртових захисних речовин включають етанол, поліетиленгліколь, фенол, фенольні сполуки, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат і фенілетиловий спирт. Приклади кислотних захисних речовин включають вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрооцтову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту і фітинову кислоту.

[00283] Інші захисні речовини включають токоферол, токоферол ацетат, детероксим мезилат, цетримід, бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуенід (BHT), етилендіамін, лаурилсульфат натрію (SLS), лаурил етер сульфат натрію (SLES), бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, сульфід калію, метабісульфіт калію, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Caton та Euxyl. У деяких варіантах втілення винаходу захисною речовиною є антиоксидант. В інших варіантах втілення винаходу захисна речовина - хелатуючий агент.

[00284] Приклади буферних агентів включають цитратні буферні розчини, ацетатні буферні розчини, фосфатні буферні розчини, хлорид амонію, карбонат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію, глутіонат кальцію, глюцептат кальцію, глюконат кальцію, D-глюконову кислоту, гліцерофосфат кальцію, лактат кальцію, пропіонову кислоту, левулінат кальцію, пентанову кислоту, двоосновний фосфат кальцію, фосфорну кислоту, трикальційфосфат, гідроксиду кальцію фосфат, ацетат калію, хлорид калію, глюконат калію, калієві суміші, двоосновний фосфат калію, одноосновний фосфат калію, суміші фосфату калію, ацетат натрію, бікарбонат натрію, хлорид натрію, цитрат натрію, лактат натрію, двоосновний фосфат натрію, одноосновний фосфат натрію, суміші фосфату натрію, трометамін, гідроксид магнію, гідроксид алюмінію, альгінову кислоту, апірогенну воду, ізотонічний сольовий розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт і їх суміші.

[00285] Приклади змащувальних агентів включають стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, діоксид кремнію, тальк, солод, гліцерил беганат, гідрогенізовані рослинні

олії, поліетиленгліколь, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, лейцин, лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію та їх суміші.

[00286] Приклади натуральних олій включають олію мигдалю, абрикосових кісточок, авокадо, бабассу, бергамоту, насіння чорної смородини, огірочника, ялівця, ромашки, кміну, рапсу, карнауби, клещевини, кориці, какао-масла, кокосу, печінки тріски, кави, кукурудзи, насіння бавовни, ему, евкаліпту, примули вечірньої, риби, лляного насіння, гераніолу, гарбуза, виноградних кісточок, фундуку, ісопу, ізопропілміристату, жожоба, плодів лакового дерева, лавандину, лаванди, лимону, ліцеа кубеби, горіху макадамії, мальви, насіння манго, насіння піннику лугового, норки, мускатного горіху, оливки, апельсину, хоплостету, пальми, ядер кокосового горіха, персику, арахісу, маку, насіння гарбуза, рапсу, рисових висівок, розмарину, сафлори, сандалового дерева, саскуани, чабра, обліпихи, кунжуту, масло ши, силікону, сої, соняшнику, чайного дерева, будяка, цубакі, ветиверу, волоського горіха та зародків пшениці. Приклади синтетичних олій включають, але не обмежуються ними, бутил стеарат, каприловий тригліцерид, каприновий тригліцерид, циклометикон, діетилсебацат, диметикон 360, ізопропілміристат, мінеральну олію, октилдодеканол, олеїловий спирт, силіконову олію та їх суміші.

[00287] Рідкі лікарські форми для перорального і парентерального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активних інгредієнтів, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що зазвичай використовуються в даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (наприклад, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародків, оливкова, рицинова і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот і сорбіту та їх суміші. Крім інертних розріджувачів, оральні композиції можуть містити ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, смакові і ароматизуючі агенти. У деяких варіантах втілення винаходу для парентерального введення, описані тут сполуки змішують з солюбілізуючими агентами, такими як Cremophor™, спирти, олії, модифіковані олії, гліколі, полісорбати, циклодекстрини, полімери та їх суміші.

[00288] Препарати для ін'єкцій, наприклад стерильні водні або маслянисті суспензії для ін'єкцій, можуть бути отримані відповідно до відомого рівня техніки з використанням відповідних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат може бути стерильним ін'єкційним розчином, суспензією або емульсією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, можна вказати воду, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі олії зазвичай використовують як розчинник або суспендує середовище. З цією метою можна використовувати будь-яку м'яку нелетку олію, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в приготуванні ін'єкційних препаратів використовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[00289] Препарати для ін'єкцій можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтруванням через фільтр, що затримує бактерії, або включенням стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед використанням.

[00290] Для того, щоб продовжити дію препарату, часто бажано уповільнити всмоктування препарату з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуто шляхом використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з низькою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції лікарського засобу тоді залежить від швидкості його розчинення, яка, в свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Як альтернатива, уповільнене всмоктування парентерально введеної лікарської форми досягається шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному носії.

[00291] Композиції для ректального або вагінального введення, як правило, являють собою супозиторії, які можуть бути отримані змішуванням описаних тут сполук з придатними недратівливими допоміжними речовинами або носіями, такими як олія какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активний інгредієнт.

[00292] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. В таких твердих лікарських формах активну речовину змішують з

принаймні однією інертною, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, та/або а) наповнювачем або сухим розріджувачем, таким як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік, с) зволожувачами, такими як гліцерин, г) дезінтегруючими агентами, такими як агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, д) уповільнювачами розчинення, такими як парафін, е) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки, г) змочувальними речовинами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерин моностеарат, з) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, та і) змашувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У разі капсул, таблеток і пілюль дозована форма може включати буферні агенти.

[00293] Тверді композиції подібного типу можуть бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих наповнених желатинових капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути отримані з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільне покриття та інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтичних препаратів. Вони можуть необов'язково містити контрастні речовини і можуть являти собою композицію, яка вивільняє активний інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади капсулюючих речовин, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски. Тверді композиції подібного типу можуть бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих наповнених желатинових капсулах з використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

[00294] Активний інгредієнт може бути в мікрокапсульованій формі з однією або декількома допоміжними речовинами, як зазначено вище. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути виготовлені з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільне покриття, покриття з контрольованим вивільненням та інші покриття, добре відомі в фармацевтичних препаратах. В таких твердих дозованих формах активний інгредієнт може бути змішаний з щонайменше одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть містити, що є звичайною практикою, відмінні від інертних розріджувачів додаткові речовини, наприклад, таблетуючі мастильні речовини та інші допоміжні засоби для таблетування, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У разі капсул, таблеток і пігулок, лікарські форми можуть містити буферні агенти. Вони можуть необов'язково містити контрастні речовини і можуть являти собою композицію, яка вивільняє активний інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади капсулюючих речовин, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски.

[00295] Лікарські форми для місцевого та/або трансдермального введення запропонованої сполуки можуть включати мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятори і/або пластирі. Як правило, активний інгредієнт змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і/або будь-якою бажаною захисною речовиною і/або буферами, за потреби. Крім того, даний винахід стосується застосування трансдермальних пластирів, які часто мають додаткову перевагу в забезпеченні контрольованої доставки активного інгредієнта до тіла. Такі лікарські форми можуть бути отримані, наприклад, шляхом розчинення і/або диспергування активного інгредієнта в придатному середовищі. Альтернативно або додатково, швидкість можна регулювати шляхом або забезпечення мембрани з регульованою швидкістю і/або диспергуванням активного інгредієнта в полімерній матриці та/або гелі.

[00296] Відповідні пристрої для використання при введенні внутрішньошкірних фармацевтичних композицій, описаних тут, включають короткоголкові пристрої, такі як, описані в патентах США 4 886 499; 5 190 521; 5 328 483; 5 527 288; 4 270 537; 5 015 235; 5 141 496 і 5 417 662. Внутрішньошкірні композиції можуть бути введені з допомогою пристроїв, які обмежують ефективну довжину проникнення голки в шкіру, такі як представлені в публікації РСТ WO 99/34850 та їх функціональних еквівалентів. Є придатними також пристрої для струменевого вливання, які доставляють рідкі вакцини в дерму через інжектор струменя рідини та/або з допомогою голки, яка проколює роговий шар і створює струмінь, який досягає дерми. Пристрої для струменевого вливання описані, наприклад, в патентах США 5 480 381; 5 599 302; 5 334 144; 5 993 412; 5 649 912; 5 569 189; 5 704 911; 5 383 851; 5 893 397; 5 466 220; 5 339 163;

5 312 335; 5 503 627; 5 064 413; 5 520 639; 4 596 556; 4 790 824; 4 941 880; 4 940 460; та публікації PCT WO 97/37705 та WO 97/13537. Є придатними балістичні пристрої для введення порошку/частинок, які використовують стиснений газ для прискорення проходження вакцини у вигляді порошку через зовнішні шари шкіри в дерму. Альтернативно або додатково, звичайні шприци можуть бути використані в класичному методі Манту з внутрішньошкірного введення.

[00297] Композиції, придатні для місцевого введення, включають, але не обмежуються ними, рідини та/або напіврідкі препарати, такі як мазі, лосьйони, емульсії масло-у-воді та/або вода-в-маслі, такі як креми, мазі та/або пасти, і/або розчини та/або суспензії. Композиції для місцевого введення можуть, наприклад, містити приблизно 1-10 % (мас./мас.) активного інгредієнта, хоча концентрація активного інгредієнта може бути настільки високою, наскільки дозволяє розчинність активного інгредієнта в розчиннику. Композиції для місцевого введення можуть додатково містити один або більше додаткових інгредієнтів, описаних тут.

[00298] Запропонована фармацевтична композиція може бути виготовлена, упакована та/або продаватися у вигляді композиції, що придатна для введення в легені через ротову порожнину. Така композиція може включати сухі частинки, які містять активний інгредієнт, і які мають діаметр в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 7 нм або від приблизно 1 до приблизно 6 нанометрів. Такі композиції можуть бути в зручній формі сухих порошоків для введення з допомогою пристрою, що містить резервуар для сухого порошку, до якого може бути направлений потік пропелента для диспергування порошку, і/або з допомогою саморушійного контейнера розчинник/розпилюваний порошок, такого як пристрій, що містить активний інгредієнт, розчинений та/або суспендований в низькокиплячому пропеленті в герметичному контейнері. Такі порошки містять частинки, де щонайменше 98 % частинок по масі мають діаметр більше, ніж 0,5 нм і щонайменше 95 % частинок за кількістю мають діаметр менший, ніж 7 нанометрів. Як альтернатива, щонайменше, 95 % частинок по масі мають діаметр більш ніж 1 нанометр і щонайменше 90 % частинок за кількістю мають діаметр менше 6 нм. Сухі порошкові композиції можуть містити твердий дрібний порошок розріджувач, такий як цукор, і зручно представлені у вигляді одиничної дози.

[00299] Низькокиплячі пропеленти зазвичай включають рідкі пропеленти, що мають точку кипіння нижче 18,33 °C (65 °F) при атмосферному тиску. Зазвичай пропелент може складати 50-99,9 % (мас./мас.) композиції, і активний інгредієнт може складати 0,1-20 % (мас./мас.) композиції. Пропелент може додатково містити додаткові інгредієнти, такі як рідка неіоногенна та/або тверда аніонна поверхнево-активна речовина та/або твердий розріджувач (який може мати розмір частинок такого ж порядку, як частинки, що включають активний інгредієнт).

[00300] Фармацевтичні композиції, розроблені для доставки до легенів, можуть забезпечувати активний інгредієнт у вигляді крапель розчину та/або суспензії. Такі композиції можуть бути виготовлені, упаковані і/або продаватися у вигляді водних і/або розбавлених спиртових розчинів і/або суспензій, при необхідності стерильних, що містять активний інгредієнт і можуть бути легко введені з допомогою будь-якого пристрою розпилення і/або атомізації. Такі препарати можуть додатково містити один або більше додаткових інгредієнтів, включаючи, але не обмежуючись цим, ароматизуючий агент, такий як сахарин натрію, ефірна олія, буферний агент, поверхнево-активну речовину та/або захисну речовину, таку як метилгідроксибензоат. Краплі, передбачені цим шляхом введення, можуть мати середній діаметр в інтервалі від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів.

[00301] Композиції, описані тут як придатні для доставки до легенів, можуть бути використані для інтраназальної доставки фармацевтичної композиції. Інша композиція, придатна для інтраназального введення, - крупний порошок, що містить активний інгредієнт і має середній розмір частинок приблизно 0,2-500 мкм. Такий препарат вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий прохід з порошкового контейнера, який притримують біля ніздрів.

[00302] Композиції для назального введення можуть містити, наприклад, від приблизно лише 0,1 % (мас./мас.) і аж до 100 % (мас./мас.) активного інгредієнта, і можуть містити один або більше додаткових описаних тут інгредієнтів. Запропонована фармацевтична композиція може бути виготовлена, упакована та/або продаватися у вигляді композиції для буккального введення. Такі препарати можуть бути, наприклад, у вигляді таблеток та/або пастилок, виготовлених з використанням традиційних методів, і можуть містити, наприклад, 0,1-20 % (мас./мас.) активного інгредієнта, з балансом перорально розчинюваної і/або здатної до розкладання композиції і, необов'язково, одним або більше додаткових інгредієнтів, описаних тут. З іншого боку, препарати для буккального введення можуть містити порошок та/або аерозольний та/або дрібнодисперсійний розчин та/або суспензії, що містять активний інгредієнт. Такі порошкові, аерозольні та/або аерозольні препарати, при розпиленні, можуть мати середній

розмір частинок і/або розмір крапель в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів, і можуть додатково містити один або більше додаткових інгредієнтів, описаних тут.

[00303] Запропонована фармацевтична композиція може бути виготовлена, упакована та/або продаватися у вигляді композиції для очного введення. Такі препарати можуть бути, наприклад, у вигляді очних крапель і містити, наприклад, від 0,1/1,0 % (мас./мас.) розчину, та/або суспензії активного інгредієнта у водному або олійному рідкому носії. Такі краплі можуть додатково містити буферні агенти, солі та/або один або більше інших додаткових інгредієнтів, описаних тут. Інші композиції для очного введення, які є придатними, включають такі композиції, що містять активний інгредієнт в мікрокристалічній формі та/або в ліпосомному препараті.

[00304] Хоча опис запропонованих в цій заявці фармацевтичних композицій в основному стосується фармацевтичних композицій, які придатні для введення людині, буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, що такі композиції, як правило, придатні для введення тваринам усіх видів. Модифікація фармацевтичних композицій, придатних для введення людині з метою надання композиції, придатної для введення різним тваринам, є добре вивченою, і фахівець ветеринарної фармакології може конструювати і/або виконувати таку модифікацію з допомогою звичайного експериментування.

[00305] Сполуки, представлені тут, як правило, розроблені в одиничній дозованій формі для простоти введення і однорідності дозування. Слід розуміти, однак, що загальна добова доза запропонованих композицій буде визначатися лікарем в межах здорового медичного судження. Конкретний терапевтично ефективний рівень дози для будь-якого конкретного суб'єкта чи організму буде залежати від різних факторів, у тому числі захворювання, розладу або стану, що підлягає лікуванню, і тяжкості захворювання; активності конкретного застосовуваного активного інгредієнта; конкретного використовуваного складу; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі і дієти суб'єкта; часу введення, шляху введення і швидкості екскреції конкретного використовуваного активного інгредієнта; тривалості лікування; препарату, що використовується в комбінації або спільно з конкретним активним інгредієнтом; і подібних факторів, добре відомих в галузі медицини.

[00306] Сполуки і композиції, представлені тут, можуть бути введені будь-яким шляхом, в тому числі ентерально (наприклад, орально), парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньоартеріально, інтрамедулярно, інтратекально, підшкірно, внутрішньошлуночково, трансдермально, інтрадермально, ректально, інтравагінально, внутрішньобрюшинно, місцево (у вигляді порошків, мазей, кремів і/або крапель), через слизову оболонку, назально, сублінгвально, буккально, під'язично; з допомогою інтратрахеального вливання, бронхіальної інстиляції та/або інгаляції; та/або у вигляді перорального спрею, назального спрею та/або аерозолів. Зокрема, розглядаються шляхи перорального введення, внутрішньовенного введення (наприклад, системна внутрішньовенна ін'єкція), регіональне введення через кров'яну та/або лімфатичну систему та/або пряме введення уразливого сайту. В цілому найбільш придатний спосіб введення залежатиме від безлічі факторів, у тому числі від природи агента (наприклад, його стабільності в середовищі шлунково-кишкового тракту) та/або стану суб'єкта (наприклад, чи в змозі суб'єкт витримувати пероральне введення).

[00307] Точна кількість сполуки, необхідна для досягнення ефективного кількості, буде різнитися від суб'єкта до суб'єкта в залежності, наприклад, від виду, віку і загального стану суб'єкта, тяжкості побічних ефектів або розладів, характеристик конкретної сполуки (сполук), способу введення тощо. Бажана доза може бути доставлена в три рази на день, два рази на день, один раз на день, кожен день, кожен третій день, щотижня, кожні два тижні, кожні три тижні або кожні чотири тижні. У деяких варіантах втілення винаходу бажана доза може бути доставлена з використанням декількох введень (наприклад, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, одинадцять, дванадцять, тринадцять, чотирнадцять або більше введень).

[00308] У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість сполуки для введення один або кілька разів на день для дорослої людини в 70 кг може містити приблизно 0,0001 мг до приблизно 3000 мг, приблизно 0,0001 мг до приблизно 2000 мг, приблизно 0,0001 мг до приблизно 1000 мг, приблизно 0,001 мг до приблизно 1000 мг, приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг, приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг, приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, приблизно 1 мг до приблизно 100 мг, приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг або приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг сполуки на стандартну лікарську форму.

[00309] У деяких варіантах втілення винаходу описана тут сполука може бути введена в дозах, достатніх для доставки, від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 40 мг/кг, від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 30 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 0,1

мг/кг до приблизно 10 мг/кг, або від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла суб'єкта на добу, один або кілька разів на день, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект.

[00310] У деяких варіантах втілення винаходу описану тут сполуку вводять один або кілька разів на день, протягом декількох днів. У деяких варіантах втілення винаходу режим дозування

продовжують протягом декількох днів, тижнів, місяців або років.

[00311] Слід розуміти, що описані тут діапазони визначаються методикою введення фармацевтичних препаратів дорослому. Кількість для введення, наприклад, дитині чи підлітку може бути визначена практикуючим лікарем або фахівцем у цій галузі техніки і може бути нижчою або такою ж, як для введення дорослому.

[00312] Слід також зазначити, що сполуки або композиції, які описані тут, можна вводити в комбінації з одним або більше додатковими терапевтично активними агентами. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки або композиції, запропоновані тут, вводять в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтично активними агентами, які підвищують їх біодоступність, знижують та/або модифікують їх метаболізм, пригнічують їх виведення та/або модифікують їх розподіл всередині тіла. Слід також мати на увазі, що застосована терапія може досягти бажаного ефекту для того ж захворювання та/або вона може досягти різних ефектів.

[00313] Сполуку або композицію можна вводити одночасно, до або після, з одним або більше додатковими терапевтично активними агентами. У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтично активний агент - сполуку формули (A), наприклад, формули (I). У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтично активний агент не є сполукою формули (A), наприклад, Формули (I). Загалом, кожен агент буде вводитися в дозі та/або на протязі часу, визначеного для цього агента. Додатково має бути зрозуміло, що додатковий терапевтично активний агент, використовуваний у цій комбінації, може бути введений разом в одній композиції або вводиться окремо в різних композиціях. Конкретна комбінація для використання в схемі прийому препарату буде враховувати сумісність запропонованої сполуки з додатковим терапевтично активним агентом та/або бажаний терапевтичний ефект, який має бути досягнутий. Загалом, можна очікувати, що додаткові терапевтично активні агенти, використовувані в комбінації, можна використовувати в кількостях, що не перевищують рівні, при яких вони використовуються окремо. У деяких варіантах втілення винаходу рівні, використані в комбінації, будуть нижчими, ніж рівні, використані окремо.

[00314] Приклади додаткових терапевтично активних агентів включають, але не обмежуються ними, невеликі органічні молекули, такі як лікарські сполуки (наприклад, сполуки, схвалені в США Управлінням по контролю за продуктами та ліками, передбачені в Кодексі федеральних постанов (CFR)), пептиди, білки, вуглеводи, моносахариди, олігосахариди, полісахариди, нуклеопротейди, мукопротейни, ліпопротейни, синтетичні поліпептиди або білки, малі молекули, зв'язані з білками, глікопротейни, стероїди, нуклеїнові кислоти, ДНК, РНК, нуклеотиди, нуклеозиди, олігонуклеотиди, антисмислові олігонуклеотиди, ліпіди, гормони, вітаміни і клітини.

[00315] Також даним винаходом охоплюються набори (наприклад, фармацевтичні пакети). Передбачені набори можуть містити запропоновані фармацевтичні композиції або сполуки і контейнер (наприклад, флакон, ампулу, балон, шприц та/або упаковку з видавлюванням, або інший відповідний контейнер). У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані набори можуть необов'язково додатково містити другий контейнер, що містить фармацевтичну допоміжну речовину для розведення або суспендування запропонованої фармацевтичної композиції або сполуки. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована фармацевтична композиція або сполука містяться в контейнері, і другий контейнер об'єднаний, щоб сформувати одну дозу лікарської форми. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані набори додатково містять інструкції з використання.

[00316] Сполуки і композиції, описані тут, в цілому є придатними для пригнічення PRMT5. У деяких варіантах втілення винаходу пропонуються способи лікування PRMT5-опосередованих захворювань у суб'єкта, які включають введення ефективної кількості описаної тут сполуки (наприклад, сполуки формули (A), наприклад, формули (I)), або фармацевтично прийнятної солі), суб'єкту, що потребує лікування. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є терапевтично ефективною кількістю. У деяких варіантах втілення винаходу ефективна кількість є профілактично ефективною кількістю. У деяких варіантах втілення винаходу суб'єкт страждає від PRMT5-опосередкованого захворювання. У деяких варіантах втілення винаходу суб'єкт є схильним до PRMT5-опосередкованого захворювання.

[00317] Як використовується тут, термін "PRMT5-опосередковане захворювання" означає будь-яке захворювання, розлад або інший патологічний стан, в якому PRMT5, як відомо, грає роль. Відповідно, в деяких варіантах втілення винаходу даний винахід стосується лікування або

зменшення тяжкості одного або декількох захворювань, при яких PRMT5, як відомо, відіграє важливу роль.

[00318] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб пригнічення PRMT5, що включає контактування PRMT5 з ефективною кількістю описаної тут сполуки (наприклад, сполуки формули (A), наприклад, формули (I)), або її фармацевтично прийнятої солі. PRMT5 може бути очищеним або сирим, і може бути присутнім в клітині, тканині або суб'єкті. Таким чином, такі способи охоплюють пригнічення активності PRMT5 як *in vitro*, так і *in vivo*. У деяких варіантах втілення винаходу спосіб - спосіб *in vitro*, наприклад, такий як спосіб аналізу. Як буде зрозуміло будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки, пригнічення PRMT5 не обов'язково вимагає, щоб усі PRMT5 були захоплені інгібітором відразу. Приклади ступенів пригнічення PRMT5 включають щонайменше 10 % пригнічення, приблизно від 10 % до приблизно 25 % пригнічення, приблизно від 25 % до приблизно 50 % пригнічення, приблизно від 50 % до приблизно 75 % пригнічення, щонайменше 50 % пригнічення, щонайменше 75 % пригнічення, приблизно 80 % пригнічення, приблизно 90 % пригнічення, і більше, ніж 90 % пригнічення.

[00319] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб пригнічення активності PRMT5 у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту ефективної кількості описаної тут сполуки (наприклад, сполуки формули (A), наприклад, формули (I)), або її фармацевтично прийнятої солі, або її фармацевтичної композиції.

[00320] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб зміни експресії генів в клітині, який включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули (A), наприклад, формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться в культурі *in vitro*. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться у тварини, наприклад, людини. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться у суб'єкта, що потребує лікування.

[00321] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб зміни транскрипції в клітині, який включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули (A), наприклад, формули (I) або фармацевтично прийнятої солі. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться в культурі *in vitro*. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться у тварини, наприклад, людини. У деяких варіантах втілення винаходу клітина знаходиться у суб'єкта, що потребує лікування.

[00322] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб вибору терапії для суб'єкта, що має захворювання, пов'язане з PRMT5-опосередованим розладом або мутацією, який включає етапи визначення наявності PRMT5-опосередованого розладу або генної мутації в геномі PRMT5 або та вибору терапії на основі наявності PRMT5-опосередкованого захворювання або генної мутації в геномі PRMT5, який включає введення запропонованої сполуки. У деяких варіантах втілення винаходу захворюванням є рак.

[00323] У деяких варіантах втілення винаходу пропонується спосіб лікування пацієнта, який потребує цього, що включає етапи визначення наявності PRMT5-опосередкованого захворювання або генної мутації в геномі PRMT5 і лікування суб'єкта, який потребує лікування, на основі наявності PRMT5-опосередкованого захворювання або генної мутації в геномі PRMT5 з допомогою терапії, що включає введення запропонованої сполуки. У деяких варіантах здійснення суб'єктом є хворий на рак.

[00324] У деяких варіантах втілення винаходу запропоновані сполуки є придатними для лікування проліферативного захворювання, такого як рак, доброякісні пухлини, аутоімунне захворювання або запальне захворювання. Наприклад, не будучи пов'язаними з будь-яким конкретним механізмом, було показано, що PRMT5 бере участь у дизрегуляції цикліну D1 раку. Збільшення активності PRMT5 сприяє ключовим процесам, пов'язаним з циклін D1-залежними новоутвореннями, у тому числі репресією CUL4, гіперекспресією CDT1 і повторними реплікаціями ДНК. Крім того, скриті мутації ракових клітин людини, в Fbx4, E3 лігазі цикліну D1, демонструють накопичення ядерного цикліну D1 і підвищену активність PRMT5. Дивись, наприклад, Aggarwal et al., Cancer Cell. (2010) 18(4): 329-40. Крім того, PRMT5 також були залучені в прискоренні руху клітинного циклу через G1 фазу і модуляції регуляторів G1; наприклад, PRMT5 може викликати активацію циклін-залежної кінази (CDK) 4, CDK6 і циклінів D1, D2 і E1. Крім того, PRMT5 може викликати активацію сигнального шляху (PI3K)/AKT фосфоінозитиду 3-кінази. Дивись, наприклад, Wei et al., Cancer Sci. (2012) 103(9):1640-50. PRMT5, як повідомлялося, відіграє важливу роль в апоптозі завдяки метилуванню E2F-1. Дивись, наприклад, Cho et al. EMBO J. (2012) 31:1785-1797; Zheng et al. Mol. Cell. (2013) 52:37-51. PRMT5, як повідомлялося, є важливим регулятором сплайсингу і впливає на альтернативний сплайсинг "сенсорів" мРНК, що може призвести до дефектів в наступних явищах, таких як апоптоз. Дивись, наприклад, Bezzi et al., Genes Dev. (2013) 27:1903-1916.

PRMT5, як повідомлялося, відіграє важливу роль в шляху RAS-ERK. Дивись, наприклад, Andrew Perez et al., *Sci Signal.* (2011) Sep 13; 4 (190)ra58 doi: 10.1126/scisignal.2001936. PRMT5, як повідомлялося, впливає на цільові гени C/EBP β шляхом взаємодії з комплексом посередника і, отже, впливає на клітинне диференціювання і запальну реакцію. Дивись, наприклад, Tsutsui et al., *J. Biol. Chem.* (2013) 288:20955-20965. PRMT5, як було показано, метилює HOXA9, необхідні для експресії ELAM протягом EC запальної реакції. Дивись, наприклад, Bandyopadhyay et al., *Mol. Cell. Biol.* (2012) 32:1202-1203. Таким чином, в деяких варіантах втілення винаходу пригнічення PRMT5 запропонованою сполукою прийнятне при лікуванні наступного необмежуваного списку видів раку: раку молочної залози, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку легені, раку кровотвірної системи, лімфоми, медулобластоми, аденокарциноми прямої кишки, аденокарциноми товстої кишки, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку печінки, лімфоїдного кістозного раку, аденокарциноми легенів, плоскоклітинного раку голови і шиї, пухлини головного мозку, гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинного раку, меланоми, олігодендрогліоми, карциноми головних клітин яєчника, раку яєчників і серозної цистаденокарциноми. Дивись, наприклад, Pal et al. *EMBO J.* (2007) 26:3558-3569 (лімфоми клітин мантиї); Wang et al., *Mol. Cell Biol.* (2008) 28:6262-77 (хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL)); Tae et al., *Nucleic Acids Res.* (2011) 39:5424-5438.

[00325] У деяких варіантах втілення винаходу пригнічення PRMT5 запропонованою сполукою прийнятне при лікуванні раку передміхурової залози і раку легенів, при яких, як було показано, PRMT5 відіграють важливу роль. Дивись, наприклад, Gu et al., *PLoS One* 2012, 7 (8):e44033; Gu et al., *Biochem. J.* (2012) 446: 35-241. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для затримання настання, сповільнення прогресування або поліпшення симптомів раку. У деяких варіантах втілення винаходу запропоновану сполуку вводять в поєднанні з іншими сполуками, лікарськими або терапевтичними засобами для лікування раку.

[00326] У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки є придатними для лікування раку, включаючи, але не обмежуючись цим, акустичну неврому, аденокарциному, рак наднирників, рак анального каналу, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, гемангіосаркому), рак апендициту, доброякісну моноклональну гаммапатію, рак жовчних шляхів (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярну карциному молочної залози, мамарний рак, медулярний рак молочної залози), рак мозку (наприклад, менінгіому; гліому, наприклад, астроцитому, олігодендрогліому; медуллобластоми), рак бронхів, карциноїдну пухлину, рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки), хоріокарциному, хордому, краніофарингіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, аденокарциному ободової і прямої кишки), епітеліальний рак, епендимому, ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоши, множинну ідіопатичну геморагічну саркому), рак ендометрія (наприклад, рак матки, саркома матки), рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барретта), саркому Юінга, рак очей (наприклад, внутрішньоочну меланому, ретинобластоми), сімейну гіпереозінофілію, рак жовчного міхура, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), гастроінтестинальну стромальну пухлину (GIST), рак голови і шиї (наприклад, плоскоклітинну карциному голови і шиї, рак порожнини рота (наприклад, плоскоклітинний рак ротової порожнини (OSCC), рак горла (наприклад, рак гортані, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)), гемопоетичні ракові захворювання (наприклад, лейкемію, таку як гострий лімфобластний лейкоз (ALL) (наприклад, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL), гострий мієлолейкоз (AML) (наприклад, В-клітинний AML, Т-клітинний AML), хронічний мієлолейкоз (CML) (наприклад, В-клітинний CML, Т-клітинний CML) і хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) (наприклад, В-клітинний CLL, Т-клітинний CLL); лімфому, таку як лімфома Ходжкіна (HL) (наприклад, В-клітинна HL, Т-клітинна HL) і неходжкінську лімфома (NHL) (наприклад, В-клітинну NHL, таку як дифузна велика клітинна лімфома (DLCL) (наприклад, дифузна велика В-клітинна лімфома (DLBCL)), фолікулярну лімфому, хронічний лімфоцитарний лейкоз/малу лімфоцитарну лімфому (CLL/SLL), мантийноклітинну лімфому (MCL), В-клітинну лімфому маргінальної зони (наприклад, лімфому слизової лімфоїдної тканини (MALT), вузлової В-клітинну лімфому маргінальної зони, В-клітинну лімфому маргінальної зони селезінки), первинно медіастинальну В-клітинну лімфому, лімфому Беркїтта, лімфоплазматичну лімфому (тобто, "макроглобулінемію Вальденстрема"), волохатий клітинний лейкоз (HCL), імунобластну крупноклітинну лімфому, попередник В-клітин лімфобластну лімфому і лімфому основної центральної нервової системи (CNS); і Т-клітинну NHL, таку як попередник Т-клітин лімфобластну лімфому/лейкоз, периферичну Т-клітинну лімфома (PTCL) (наприклад, шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL) (наприклад, грибовидний мікоз, синдром Сезарі),

ангіоіммунобластомну Т-клітинну лімфому, екстранодальну НК-клітинну Т-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому ентеропатичного типу, підшкірну панікулітоподібну Т-клітинну лімфому, анапластичну крепноклітинну лімфому); комбінації одного або більше лейкозу/лімфоми, як описано вище; і множинну мієлому (ММ)), хворобу важких ланцюгів (наприклад, захворювання альфа-ланцюгів, захворювання гамма-ланцюгів, захворювання мю-ланцюгів), гемангіобластому, запальні міофібробластичні пухлини, імуніцитний амілоїдоз, рак нирки (наприклад, нейробластому, так звану пухлину Вільмса, нирково-клітинний рак), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (HCC), злоякісну гепатому), рак легенів (наприклад, бронхогенну карциному, дрібноклітинний рак легенів (SCLC), недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), аденокарциному легенів), лейоміосаркому (LMS), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), мієлодисплазійний синдром (MDS), мезотеліому, мієлопроліферативний розлад (MPD) (наприклад, істинну поліцитемію (PV), есенціальну тромбоцитемію (ET), ідіопатичну мієлоїдну метаплазію (АММ) так званий мієлофіброз (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний мієлолейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіперезінофільний синдром (HES)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (NF) типу 1 або 2, шваноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреотичну нейроендокринну пухлину (GEP-NET), карциноїдну пухлину), остеосаркому, рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональну карциному яєчників, аденокарциному яєчників), папілярну аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, аденокарциному підшлункової залози, внутрішньопротокову папілярну муцинозну неоплазію (IPMN), інсулярні клітинні пухлини), рак статевих членів (наприклад, хвороба Педжета статевих членів і мошонки), пінеалому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному простати), рак прямої кишки, рабдоміосаркому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базально-клітинну карциному (BCC)), дрібноклітинний рак кишечника (наприклад, рак апендициту), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (MFH), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферичних нервів (MPNST), хондросаркому, фібросаркому, мікросаркому), рак сальних залоз, рак потових залоз, синовіома, рак яєчок (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчок), рак щитовидної залози (наприклад, папілярний рак щитовидної залози, папілярний щитовиднозалозний рак (PTC), медулярний рак щитовидної залози), рак уретри, рак піхви і рак вульви (наприклад, хворобу Педжета вульви).

[00327] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для лікування метаболічного розладу, такого як діабет або ожиріння. Наприклад, не будучи пов'язаними з будь-яким конкретним механізмом, була підтверджена роль PRMT5 в адипогенезі. Пригнічення експресії PRMT5 в декількох моделях культур клітин для адипогенезу попереджало активацію адипогенних генів, в той час як надлишкова експресія PRMT5 посилювала експресію і диференціювання адипогенних генів. Дивись, наприклад, LeBlanc et al., *Mol Endocrinol.* (2012) 26:583-597. Крім того, було показано, що адипогенез відіграє ключову роль в етіології та прогресуванні діабету і ожиріння. Дивись, наприклад, Camp et al., *Trends Mol Med.* (2002) 8:442-447. Таким чином, в деяких варіантах втілення винаходу пригнічення PRMT5 з допомогою запропонованої сполуки є доцільним при лікуванні діабету та/або ожиріння.

[00328] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для відстрочення настання, сповільнення прогресування або пом'якшення симптомів діабету. У деяких варіантах втілення винаходу діабетом є діабет 1-го типу. У деяких варіантах втілення винаходу діабетом є діабет 2-го типу. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для відстрочення настання, сповільнення прогресування або пом'якшення симптомів ожиріння. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для допомоги суб'єкту схуднути. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука може бути використана для лікування діабету та/або ожиріння в поєднанні з іншими сполуками, лікарськими або терапевтичними засобами, такими як метформін та інсулін.

[00329] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для лікування захворювань крові, наприклад, гемоглобінопатії, наприклад, захворюванні серповидних клітин або β-таласемії. Наприклад, не будучи пов'язаними з будь-яким конкретним механізмом, відомо, що PRMT5 є репресором експресії гена γ-глобіну, і збільшення рівнів зародкового γ-глобіну (HbF) у зрілому віці пов'язані з симптоматичним зменшенням інтенсивності серповидно-клітинної анемії і β-таласемії. Дивись, наприклад, Xu et al., *Haematologica.* (2012) 97:1632-1640; Rank et al. *Blood.* (2010) 116:1585-1592. Таким чином, в деяких варіантах втілення винаходу пригнічення PRMT5 з допомогою запропонованої сполуки є доцільним при лікуванні захворювань крові, наприклад, гемоглобінопатії, такої, як серповидно-клітинної анемія або β-таласемія.

[00330] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для відстрочення настання, сповільнення прогресування або пом'якшення симптомів серповидно-клітинної анемії. У деяких варіантах, запропонована сполука є придатною для відстрочення настання, сповільнення прогресування або пом'якшення симптомів β -таласемії. У деяких

5 варіантах втілення винаходу запропонована сполука може бути використаною для лікування гемоглобінопатії, такої як серповидно клітинна анемія або β -таласемії, в поєднанні з іншими сполуками, лікувальними або терапевтичними засобами.

[00331] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для лікування запальних і аутоімунних захворювань. Як повідомлялося, PRMT5 активує сигнальний шлях NF κ B шляхом метилування р65. Як повідомлялося, PRMT5 взаємодіє з рецептором смерті 4 і рецептором смерті 5, сприяючи TRAIL-індукованій активації інгібітору або κ B кінази (IKK) і ядерного фактора- κ B (NF- κ B). Дивись, наприклад, Tanaka et al., Mol. Cancer. Res. (2009) 7: 557-569.; Wei et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA (2013) 110:13516-21.

[00332] Термін "запальне захворювання" стосується тих захворювань, розладів або станів, які характеризуються ознаками болю (запалення внаслідок генерування токсичних речовин і стимуляції нервів), підвищеної температури (жару внаслідок розширення судів), почервоніння (краснота внаслідок розширення судів і збільшення кровотоку), набряку (пухлини від надмірного припливу або обмеженого відтоку рідини), та/або втрати функції (функції голосових зв'язок, які можуть бути частковими або повними, тимчасовими або постійними. Запалення

приймає різні форми і включає, але не обмежується ними, гостре, адгезивне, атрофічне, катаральне, хронічне, цирозне, дифузне, розсіяне, ексудативне, фібринозне, фіброзирующее, фокусне, гранулематозне, гіперпластичне, гіпертрофічне, інтерстиціальне, метастатичне, некротичне, облітеруюче, паренхиматозне, пластичне, продуктивне, проліферативне, псевдомембранозне, гнійне, склерозуюче, серозно-фібринозне, серозне, просте, чітке, підгостре, гнійне, токсичне, травматичне та/або виразкове запалення.

[00333] Приклади запальних захворювань включають, але не обмежуються ними, запалення, пов'язані з акне, анемію (наприклад, апластична анемія, гемолітична аутоімунна анемія), астму, артеріїт (наприклад, поліартеріїт, скроневий артеріїт, вузликосий періартеріїт, синдром Такаясу), артрит (наприклад, кристалічний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, подагричний артрит, реактивний артрит, ревматоїдний артрит і артрит Рейтера), хворобу Бехтерева, амілоз, бічний аміотрофічний склероз, аутоімунні захворювання, алергії і алергічні реакції, атеросклероз, бронхіти, бурсит, хронічний простатит, кон'юнктивіт, хвороба Шагаса, хронічна обструктивна хвороба легень, дерматоміозит, дивертикуліт, цукровий діабет (наприклад, діабет 1-го типу, діабет 2-го типу), стан шкіри (наприклад, псоріаз, екзема, опіки, дерматит, свербіж (короста)), ендометріоз, синдром Гієна-Барре, інфекція, ішемічна хвороба серця, хвороби Кавасакі, гломерулонефрит, гінгівіт, гіперчутливість, головні болі (наприклад, головні болі від мігрені, головні болі від напруження), кишкову непрохідність (наприклад, післяопераційна непрохідність кишечника і кишкова непрохідність при сепсисі), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, інтерстиціальний цистит (синдром хворобливого сечового міхура), шлунково-кишкові розлади (наприклад, вибрані з виразки, регіонального ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільні шлунково-кишкові розлади (наприклад, еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт), гастрит, діарею, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (GORD або її синонім GERD), запальне захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт, колагеновий коліт, лімфоцитарний коліт, ішемічний коліт, коліт виток, синдром Бехчета, невизначений коліт) та синдром запального кишечника (IBS)), вовчак, розсіяний склероз, кільцевидну склеродермію, тяжку міастенію, ішемію міокарда, нефротичний синдром, пухирчатку звичайну, перниціозну анемію, пептичну виразку, поліміозит, первинний біліарний цироз печінки, нейрозапалення, пов'язане з порушенням мозку (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона і хвороба Альцгеймера), простатит, хронічне запалення, пов'язане з черепно-мозковою травмою, запальні захворювання тазових органів, реперфузійне пошкодження, регіональний ентерит, ревматизм, системний червоний вовчак, склеродермія, прогресивний склероз, саркоїдоз, спондилоартропатію, синдром Шегрена, тиреоїдит, відторгнення трансплантата, тендиніт, травми або рани (наприклад, обмороження, хімічні подразники, токсини, рубці, опіки, фізичні травми), васкуліт, вітіліго і гранулематоз Вегенера.

[00334] У деяких варіантах втілення винаходу запальне захворювання є гострим запальним захворюванням (наприклад, запаленням в результаті інфекції). У деяких варіантах втілення винаходу запальне захворювання є хронічним запальним захворюванням (наприклад, станом, викликаним астмою, артритом і запальним захворюванням кишечника). Сполуки також можуть

бути придатними для лікування запалення, пов'язаного з травмою і незапальною міалгією. Сполуки також можуть бути придатними для лікування запалення, пов'язаного з раком.

[00335] Приклади аутоімунних захворювань, включають, але не обмежуються ними, артрит (у тому числі ревматоїдний артрит, спондилоартропатія, подагричний артрит, дегенеративні захворювання суглобів, такі як остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозуючий спондилоартрит, недиференційований спондилоартрит, хвороба Бехчета гемолітичні аутоімунні анемії, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, амілоз, гострий плечекістковий синдром, псоріатичний і ювенільний артрит), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, стан шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, опіки, дерматит, свербіж (короста)), енурез, еозинофілну хворобу, шлунково-кишкові розлади (наприклад, вибрані з виразки, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофілні шлунково-кишкові розлади (наприклад, еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт), гастрит, діарею, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (GORD або її синонім GERD), запальне захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт, колагеновий коліт, лімфоцитарний коліт, ішемічний коліт, коліт витоку, синдром Бехчета, невизначений коліт) та синдром запального кишечника (IBS)), і розлади, полегшені застосуванням гастропрокінетичного агента (наприклад, кишкова непроехідність, післяопераційний ілеус і непроехідність кишечника при сепсисі; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (GORD або її синонім GERD); еозинофільний езофагіт, парез шлунка, такий як діабетичний гастропарез; харчову нестерпність і харчову алергію та інші функціональні розлади кишечника, такі як невиразкова диспепсія (NUD) і несерцеві болі в грудях (NCCP, в тому числі реберний хондрит)).

[00336] У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для перепрограмування соматичної клітини, такого як перепрограмування соматичних клітин в стоволових клітинах. Дивись, наприклад, Nagamatsu et al., J. Biol. Chem. (2011) 286:10641-10648. У деяких варіантах втілення винаходу запропонована сполука є придатною для розвитку зародкових клітин, і, таким чином, передбачена доцільність застосування в таких галузях, як репродуктивні технології та регенеративна медицина. Дивись, наприклад, Ancelin et al., Nat. Cell. Biol. (2006) 8:623-630.

[00337] У деяких варіантах втілення винаходу описані тут сполуки можуть бути отримані за способами, показаними на схемі 1. Сполука В може бути отримана шляхом рокриття кільця хіральної або рацемічної епоксидної групи. Цей проміжний аміноспирт може взаємодіяти з утворенням амідів з допомогою звичайної методики амідного сполучення, використовуючи карбонову кислоту А, в якій Z - гідроген, або з допомогою амінування естеру проміжної сполуки А, в якій Z - необов'язково заміщена аліфатична група. Додаткове заміщення в кільці тетрагідроізохіноліна та/або кільці Ar може бути здійснено до або після реакції сполучення.

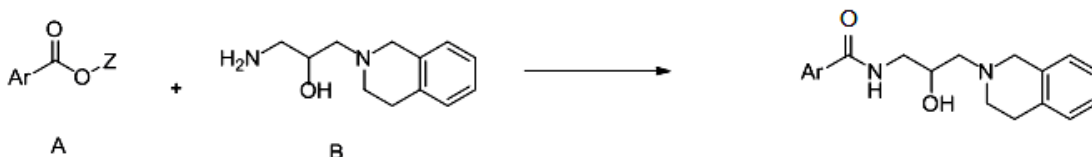


Схема 1

[00338] Аналогічні реакції може бути проведені з утворенням карбаматного або сечовинного зв'язку з використанням способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки.

[00339] У деяких варіантах втілення винаходу такі сполучення можуть бути використані для одержання ключового проміжного продукту для подальшого синтезу, як показано, наприклад, на схемі 2.

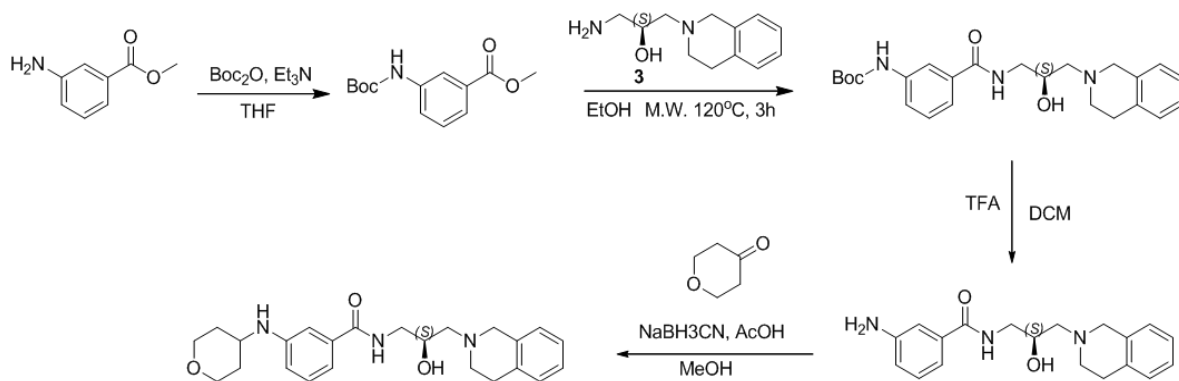


Схема 2

5 [00340] В інших варіантах втілення винаходу стадія амідного сполучення є кінцевою стадією синтезу, як показано на схемі 3.

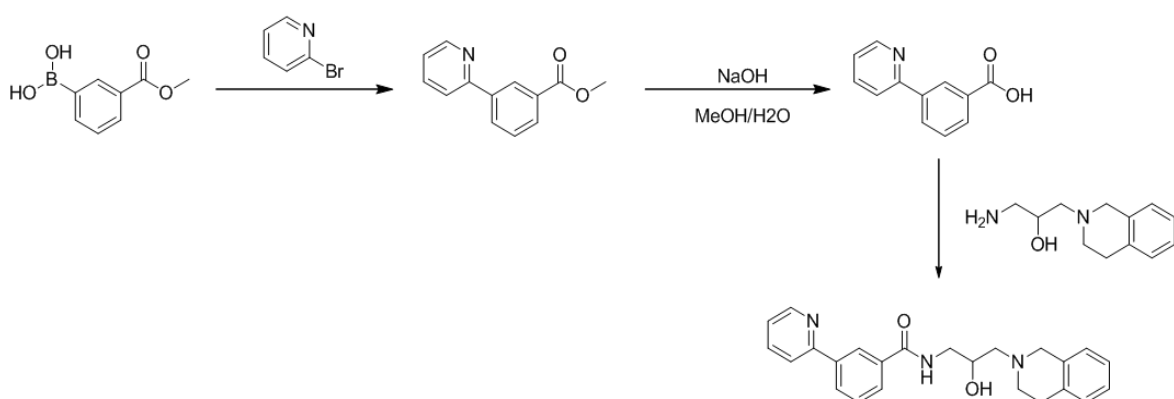


Схема 3

10 [00341] В деяких варіантах описаної тут сполуки, R^{12} і R^{13} - амін. Необмежуючий приклад послідовності синтезу, використаної для отримання таких аналогів, запропоновано тут (дивись, наприклад, Схему 4). В цьому прикладі, спирт формули (Z-1) окислюють в відповідних умовах S1, викликаючи перетворення в проміжний кетон формули (Z-2). Кетон формули (Z-2) може взаємодіяти з первинним або вторинним аміном у відповідних умовах S2, викликаючи відновне амінування, яке б дозволило одержати аміносполуку формули (Z-3).

15

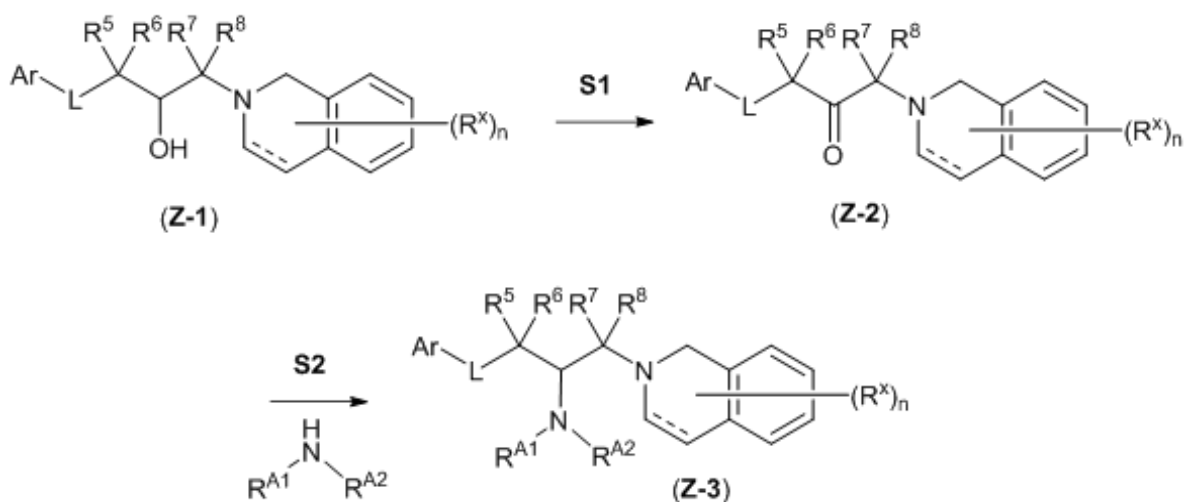


Схема 4

20 [00342] У деяких варіантах втілення винаходу реакцію окислення S1 проводять з використанням стехіометричного окислювача. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричним окислювачем є піридинійхлорхромат. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричним окислювачем є дихромат піридинію. У деяких варіантах втілення винаходу

стехіометричним окислювачем є періодат Десс-Мартіна. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричний окислювач готують *in situ*. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричний окислювач готують *in situ* з використанням комплексу триоксиду сульфуру і піридину і диметилсульфоксиду. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричний окислювач готують *in situ* з використанням оксаліл хлориду і диметилсульфоксиду. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричний окислювач готують *in situ* з використанням карбодііміду і диметилсульфоксиду. У деяких варіантах втілення винаходу стехіометричний окислювач готують *in situ* з використанням N-хлорсукциніміду і диметилсульфіді. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію окислення S1 каталізують. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс рутенію. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс паладію. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс міді. Приклади стандартних методів і умов для окислення спирту, див. Epstein et al., Chem. Rev. (1967) 67(3):247-260 і B.M. Trost ed. "Comprehensive Organic Synthesis", (1991), Vol. 7, p. 281-305.

[00343] У деяких варіантах втілення винаходу як стадію окислення S1, так і стадію відновлювального амінування S2 проводять в одній посудині. У деяких варіантах втілення винаходу як стадію окислення S1, так і стадію відновлювального амінування S2 проводять з використанням того ж каталізатора. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс родію. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс рутенію. У деяких варіантах втілення винаходу каталізатором є комплекс іридію.

[00344] У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням боргідриду. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням боргідриду натрію. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням ціаноборгідриду натрію. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням триацетоксиборгідриду натрію. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням борану. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням гідриду силілгідриду. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять з використанням водню. У деяких варіантах втілення винаходу реакцію відновного амінування S2 проводять у дві стадії, спочатку взаємодією кетону (Z-2) з аміном з утворенням проміжного іміну, а потім відновленням проміжного іміну у відповідних умовах, щоб отримати сполуку формули (Z-3). У деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають додавання протонної кислоти. У деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають додавання апротонної кислоти. У деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають утворення *in situ* відновлюючого агента. В деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають каталізатор. У деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають каталізатор з перехідного металу. У деяких варіантах втілення винаходу умови реакції S2 включають паладієвий або нікелевий каталізатор. У деяких варіантах втілення винаходу реакція відновного амінування S2 є стереоселективною. У деяких варіантах втілення винаходу стереоселективну реакцію відновного амінування S2 проводять у присутності хірального каталізатора. Приклади стандартних методів і умов для відновного амінування, див. Gomez et al., Adv. Synth. Catal. (2002) 344 (10):1037-1057, і Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. (1996), 61:3849.

[00345] Альтернативна необмежуюча послідовність синтезу, що приводить до аналогів вищевказаних амінів, описана тут (див. схему 5). Гідроксильний залишок сполуки формули (Z-4) може бути перетворений у відхідну групу у відповідних умовах S3, придатних для отримання сполуки формули (Z-5). Відхідна група сполуки формули (Z-5) може бути замінена аміном у відповідних умовах S4, придатних для отримання аміносполуки формули (Z-6).

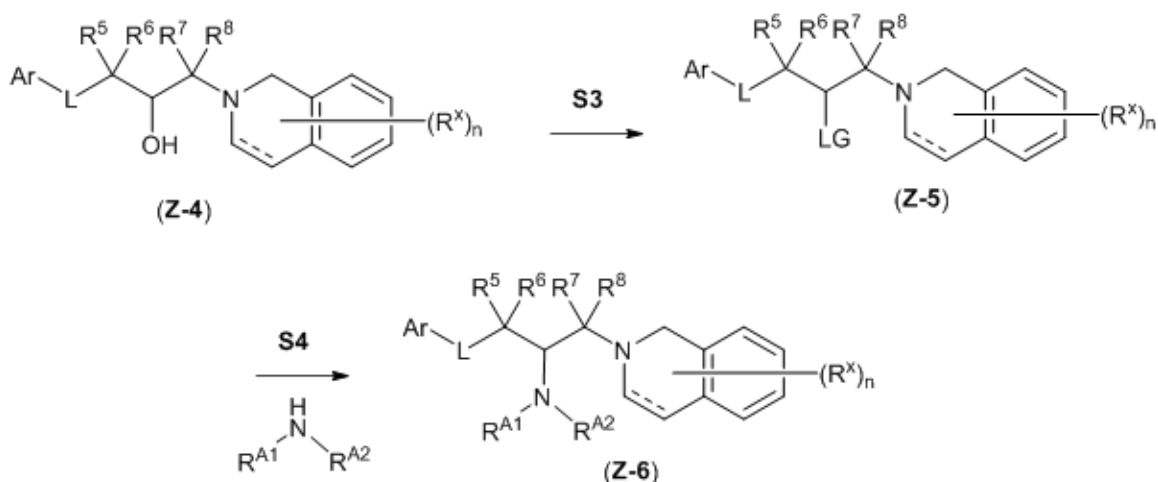


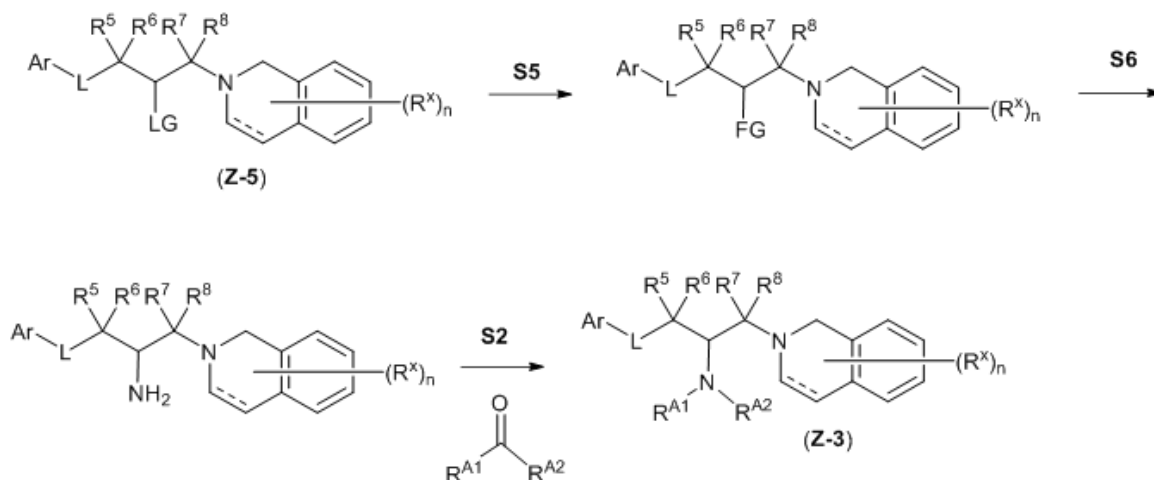
Схема 5

[00346] У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - галогенід. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - бром. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) є йодом. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - заміщений або незаміщений алкілсульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - заміщений або незаміщений арилсульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - метилсульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (A-5) - трифлюорметансульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - толуолсульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу LG в формулі (Z-5) - нітробензолсульфонат. У деяких варіантах втілення винаходу, коли LG в формулі (Z-5) - галогенід, умови S3 включають фосфорилгалогенід. У деяких варіантах втілення винаходу, коли LG в формулі (Z-5) - галогенід, умови S3 включають сульфурилгалогенід. У деяких варіантах втілення винаходу, коли LG в формулі (Z-5) - сульфонат, умови S3 включають сульфонілгалогенід. У деяких варіантах втілення винаходу, коли LG в формулі (Z-5) - сульфонат, умови S3 включають сульфоніл ангідрид. Приклади стандартних методів і умов для синтезу органогалогенідів або сульфонатних естерів дивись Lautens et al. *Synthesis* (2011) 2:342-346 або Marcotullio et al. *Synthesis* (2006) 16:2760-2766.

[00347] У деяких варіантах втілення винаходу умови S4 є нейтральними. У деяких варіантах втілення винаходу умови S4 включають додавання основи. У деяких варіантах умов S4, основа є неорганічною або органічною. У деяких варіантах умов S4, основа є неорганічною. У деяких варіантах умов S4, основою є ацетат металу, алкоксид, амід, амідин, карбонат, гідроксид, феноксид або фосфат. У деяких варіантах умов S4, основою є карбонат натрію, калію або цезію. У деяких варіантах умов S4, основою є бікарбонат натрію, калію або цезію. У деяких варіантах умов S4, основою є 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-біс(диметиламіно)нафталін, 1,8-діазабіциклоундец-7-ен, аміак, діізопропіламін, імідазол, N,N-діізопропілетиламін, піперидин, піридин, піролідин або триетиламін. У деяких варіантах умов S4, розчинником є полярний протонний розчинник. У деяких варіантах умов S4, розчинником є полярний апротонний розчинник. У деяких варіантах умов S4, реакцію проводять за відсутності розчинника. У деяких варіантах втілення винаходу умови S4 включають каталізатор. У деяких варіантах умов S4, каталізатором є йодид. У деяких варіантах втілення винаходу як стадія S3, так і стадія перестановки S4, відбуваються в одній посудині. У деяких варіантах втілення винаходу гідроксильний залишок сполуки формули (Z-4) перетворюють на відхідну групу *in situ*. У деяких варіантах втілення винаходу гідроксильний залишок сполуки формули (Z-4) перетворюють на відхідну групу *in situ* з допомогою азодикарбоксилату і арил або алкіл фосфіну. Приклади стандартних методів і умов для синтезу амінів шляхом реакції алкілування дивись Salvatore et al., *Tetrahedron* (2001) 57:7785-7811.

[00348] Приклад шляху синтезу, що призводить до аналогів вищевказаних амінів, описаний тут (див. схема 6). В умовах S5, Z-5 взаємодіє з функціональною групою (FG) похідного, яка може бути потім перетворена на первинний амін. Приклади таких реакцій включають, але не обмежуються ними, утворення азиду (наприклад, через азид натрію, азид TMS і т. д.) або фталіміду, або аналогічні захищені похідні амінів. В умовах S6, продукт від S5 може бути додатково відновлений до аміну (наприклад, шляхом каталітичного гідрювання або реакції Штаудінгера в присутності PPh_3 (азиду) або гідразину (фталіміду)). Цільовий аналог аміну може бути отриманий з допомогою відновного амінування з використанням умов S2, аналогічних

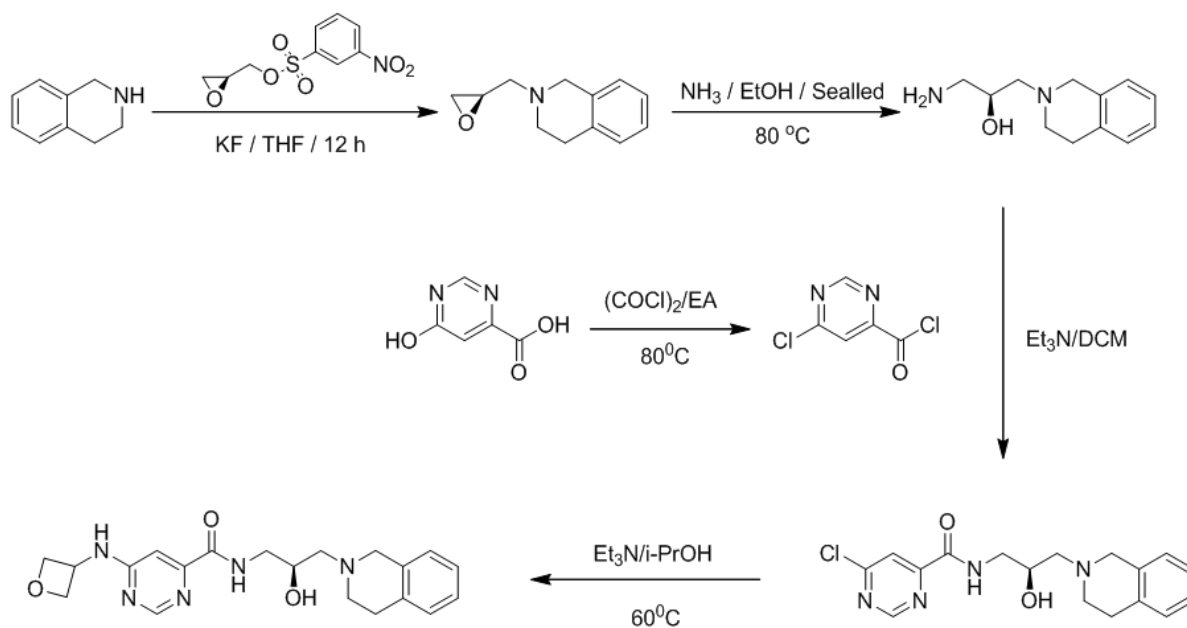
описаним у схемі 4. Додаткові модифікації фрагмента Ar можуть бути здійснені, наприклад, ароматичними заміщеннями.



5

Схема 6

[00349] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищевказаних амінів, показано на схемі 7.



10

Схема 7

[00350] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищевказаних амінів, описаний на схемі 9. Фрагмент тетрагідроізохіноліна або дигідроізохіноліна сполучається із захищеним алкіленовим ланцюгом шляхом амінування або відновного амінування в умовах S8. Зняття захисту отриманого продукту з подальшою стандартною реакцією амідного сполучення (наприклад, як показано на схемі 1) дає аналог цільового аміну. Додаткові модифікації можуть бути проведені на фрагменті Ar реакціями, такими як ароматичні заміщення.

15

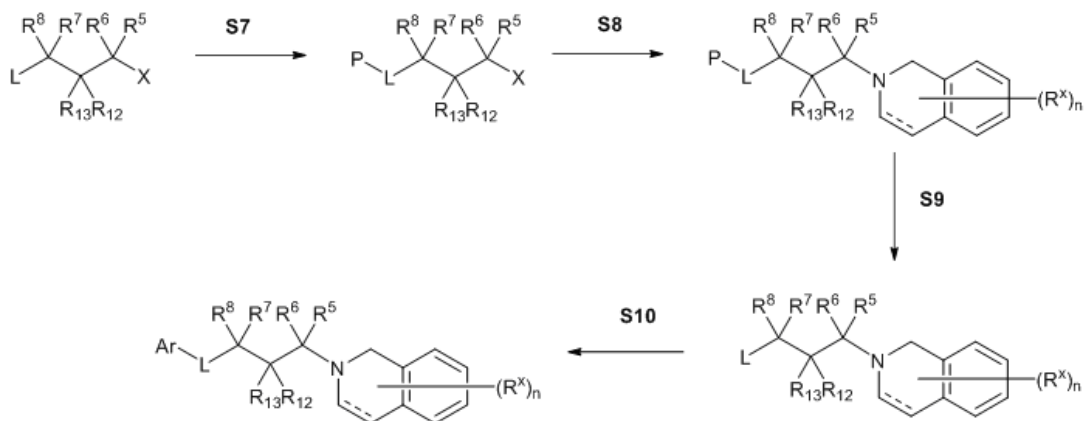


Схема 8

5 [00351] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищевказаних амінів, описаний на схемі 9.
[00352]

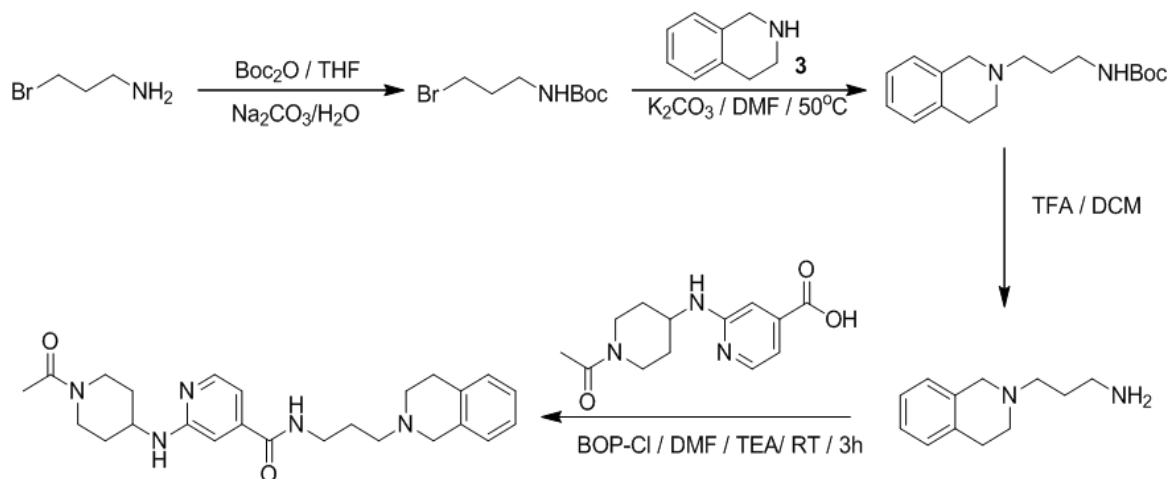


Схема 9

10 [00353] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищевказаних амінів, описаний на схемі 10.

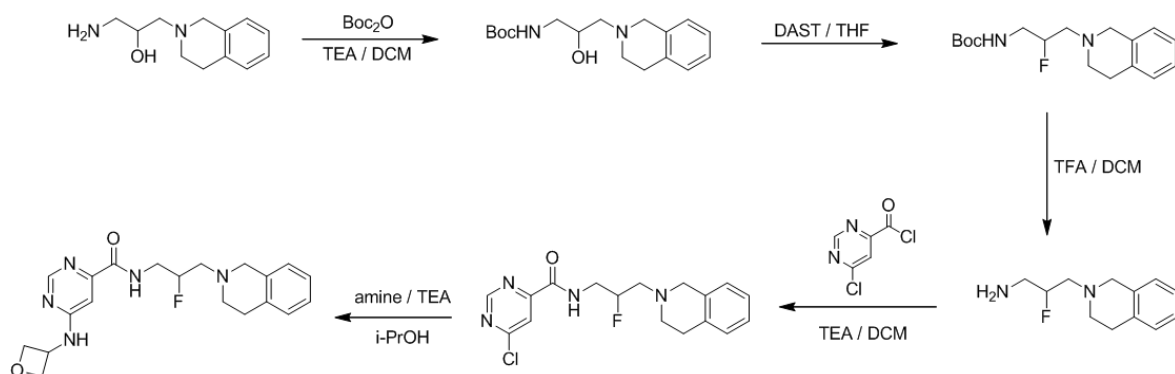
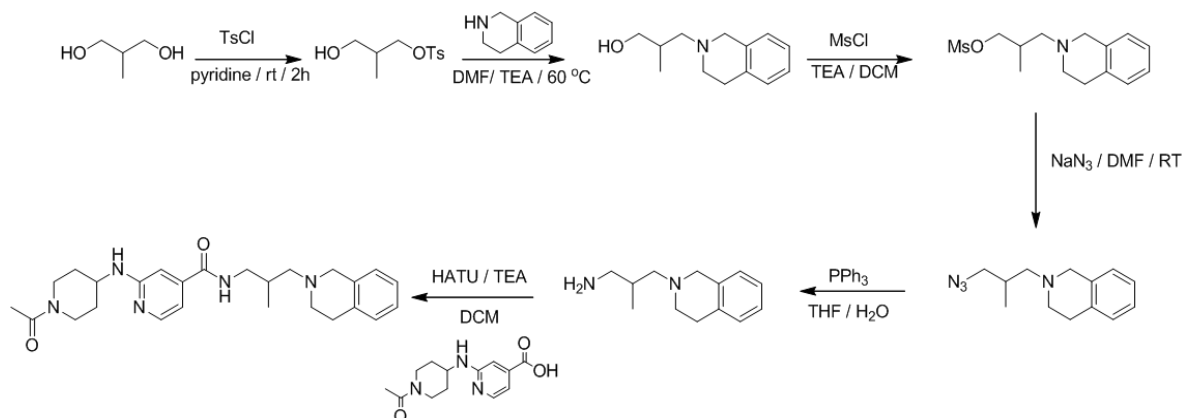


Схема 10

[00354] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищевказаних амінів, описаний на схемі 11.



5

Схема 11

[00355] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищезазначених амінів, описаний на схемі 12. Фрагмент тетрагідроізохіноліна або дигідроізохіноліна відповідним чином захищають на кінцевій групі L в умовах S7 і далі алкілюють в умовах S11 (наприклад, стандартне алкілювання або реакція Міцунобу), щоб забезпечити цільовий аналог аміну.

10

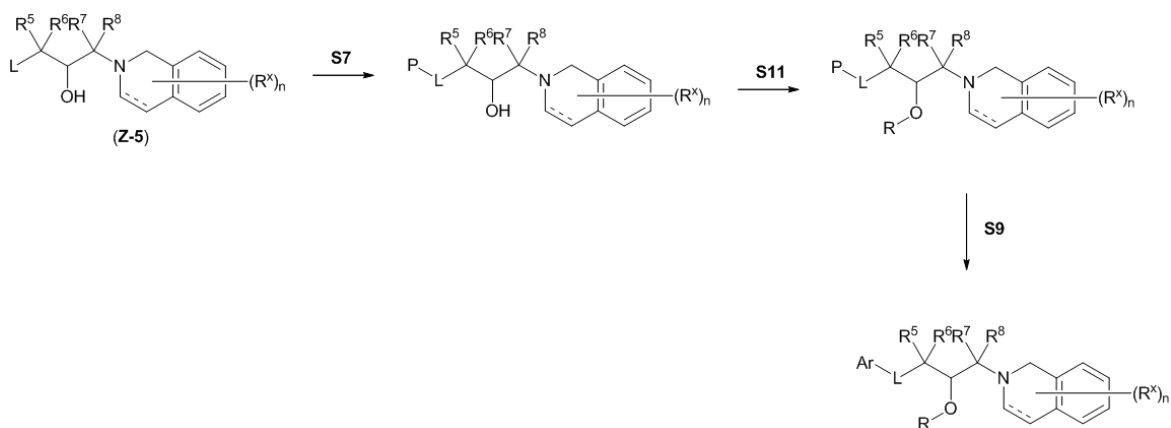
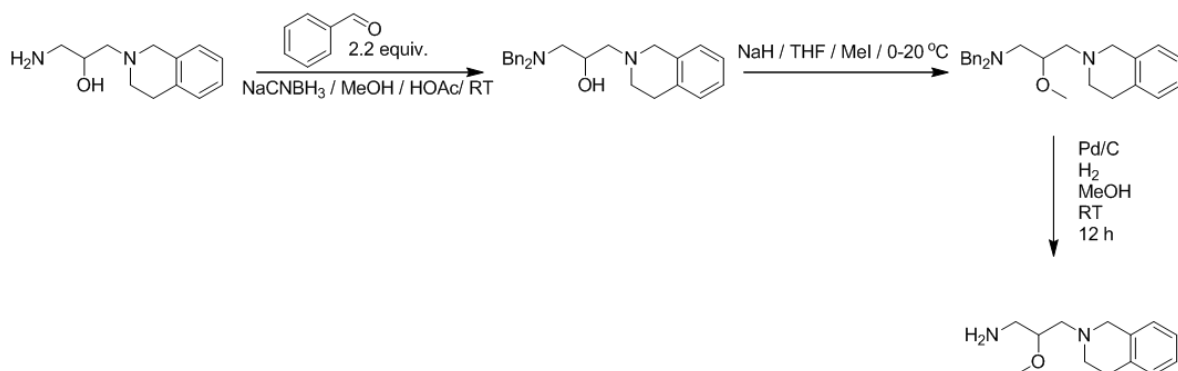


Схема 12

[00356] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищезазначених амінів, описаний на схемі 13.

15



20

Схема 13

[00357] Інший приклад шляху синтезу, що веде до аналогів вищезазначених амінів, описаний на схемі 14.

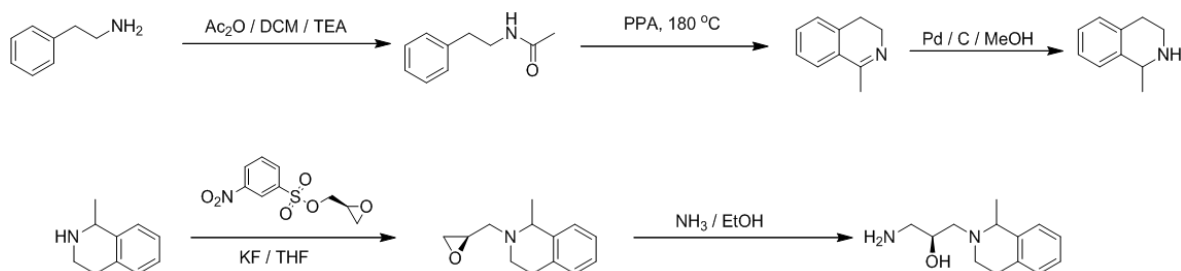


Схема 14

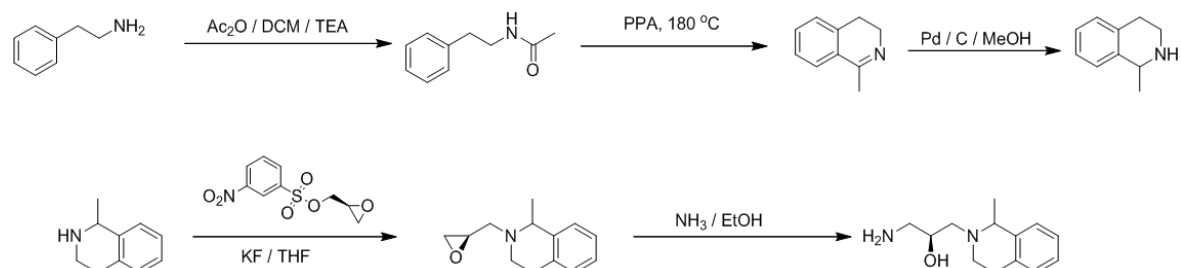


Схема 15

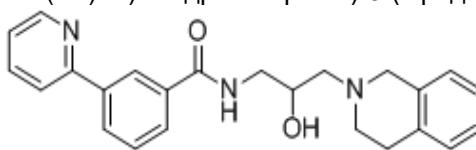
Приклади

[00358] Для того щоб описаний тут винахід міг бути краще зрозумілим, представлені наступні приклади. Слід розуміти, що ці приклади наведені тільки в ілюстративних цілях і не повинні тлумачитись як обмежуючі якимось чином даний винахід.

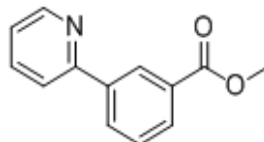
Способи синтезу

Сполука 1

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-2-іл)бензамід

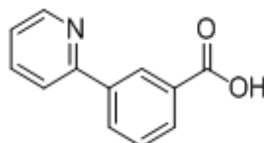


Стадія 1: метил 3-(піридин-2-іл)бензоат



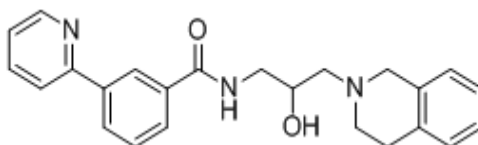
[00359] Суміш (3-(метоксикарбоніл)феніл)борної кислоти (500 мг, 2,78 ммоль), 2-бромпіридину (399 мг, 2,53 ммоль), K_2CO_3 (1,0 г, 7,6 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг) в змішаному розчині діоксану (10 мл) і H_2O (2,5 мл) перемішували при 120 °C протягом 30 хвилин при мікрохвильовому нагріванні. Каталізатор видаляли фільтрацією і фільтрат концентрували. Залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з отриманням бажаного продукту (530 мг, вихід: 90 %), і його використовували безпосередньо на наступній стадії. LCMS (m/z): 214,1.

Стадія 2: 3-(піридин-2-іл)бензойна кислота



[00360] До розчину метил-3-(піридин-2-іл)бензоату (300 мг, 1,40 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали водний NaOH (1 мл, 0,4 М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді та доводили рН до 5-6 з допомогою 2N HCl. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 20 мл) і об'єднані органічні шари концентрували з отриманням бажаного сирого продукту (450 мг, вихід 90 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

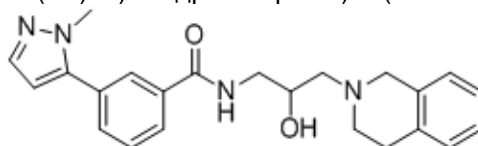
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-2-іл)бензамід



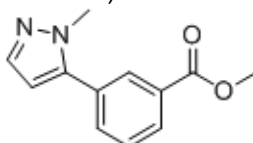
[00361] До розчину 3-(піридин-2-іл)бензойної кислоти (200 мг, 1,00 ммоль) в DCM (6 мл) додавали EDCI (383 мг, 2,00 ммоль), HOBT (270 мг, 2 ммоль), Et₃N (303 мг, 3 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (206 мг, 1,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари потім сушили і концентрували. Залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням продукту у вигляді солі мурашиної кислоти (70 мг, вихід 18 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): 8.64 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (br.s, 1H), 3.57-3.56 (m, 4H), 3.36-3.16 (m, 4H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Сполука 2

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензамід

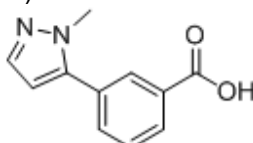


Стадія 1: метил 3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензоат



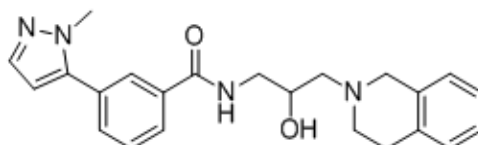
[00362] Суміш (3-(метоксикарбоніл)феніл)борної кислоти (270 мг, 1,5 ммоль), 5 бром-1-метил-1H-піразолу (200 мг, 1,25 ммоль), K₂CO₃ (518 мг, 3,75 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (10 мг) в змішаному розчині діоксану (8 мл) і H₂O (2 мл) перемішували при 120 °C протягом 30 хвилин при мікрохвильовому нагріванні. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Потім залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з отриманням бажаного продукту у вигляді безбарвного масла (226 мг, вихід 60 %). Він був використаний безпосередньо на наступній стадії. LCMS (m/z): 217,1.

Стадія 2: 3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензойна кислота



[00363] До розчину метил 3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензоату (200 мг, 0,93 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали водний NaOH (1 мл, 0,4 М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді і pH доводили до 5-6 з допомогою 2N HCl. Розчин екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з отриманням цільового неочищеного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії. LCMS (m/z): 203,1 (M+1).

Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензамід

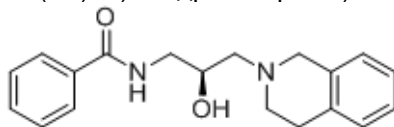


[00364] До розчину 3-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензойної кислоти (130 мг, 0,64 ммоль) в DCM (6 мл) додавали EDCI (245 мг, 1,28 ммоль), HOBT (173 мг, 1,28 ммоль), Et₃N (195 мг, 1,93 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (132 мг, 0,64 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. до завершення реакції, яке було засвідчене з допомогою TLC. Реакційний розчин потім розбавляли водою (10 мл) і екстрагували DCM (2 × 10 мл), потім об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (60 мг, вихід 25 %). ¹H-ЯМР (400 МГц,

MeOD): 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.85-6.73 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (br.s, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.17-2.73 (m, 7H). LCMS (m/z): 391.2 (M+1).

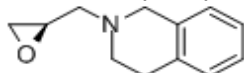
Сполука 3

(S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



5

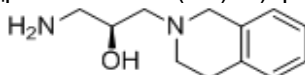
Стадія 1: (R)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



[00365] До розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (1 г, 7,52 ммоль) в MeOH (40 мл) додавали K₂CO₃ (5,19 г, 37,6 ммоль) під 0 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин, (R)-2-(хлорметил)оксиран (0,692 г, 7,52 ммоль) додавали в реакційну суміш. Потім суміш перемішували при 0 °С протягом ночі перед фільтрацією та промиванням твердого залишку MeOH. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової сепарації з одержанням бажаної сполуки у вигляді безбарвного масла (70 % чистоти). Цей сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

10

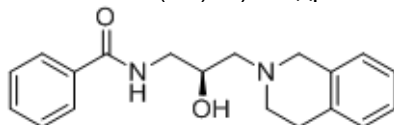
Стадія 2: (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



[00366] До розчину (R)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (200 мг, 5,2 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали NH₄OH (600 мг, 35,2 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш потім нагрівали і витримували при 100 °С протягом 3 год. в герметичній трубці. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

20

Стадія 3: (S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



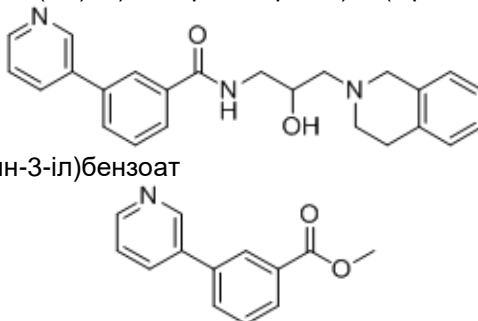
[00367] Розчин (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (200 мг, 0,97 ммоль), бензойної кислоти (122,5 мг, 1,07 ммоль), НАТУ (387,6 мг, 1,02 ммоль) і TEA (196,1 мг, 1,94 ммоль) в DCM (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. до завершення реакції. Потім реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували DCM (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з залишком, очищеним з допомогою препаративної HPLC та сепарації SFC з отриманням бажаної сполуки (55 мг, вихід 18 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.99-6.89 (m, 4H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H). LCMS (m/z): 311.1 (M+1).

25

30

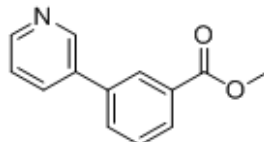
Сполука 8

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-3-іл)бензамід



35

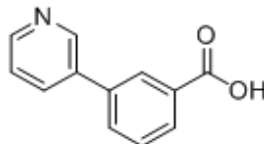
Стадія 1: метил 3-(піридин-3-іл)бензоат



[00368] Суміш 3-(метоксикарбоніл)феніл)борної кислоти (600 мг, 3,33 ммоль), 3-бромпіридину (479 мг, 3,0 ммоль), K₂CO₃ (1,2 г, 9,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (50 мг) в розчині діоксану (10 мл) і H₂O (2,5 мл) перемішували при 120 °С протягом 30 хвилин з мікрохвильовим нагріванням в атмосфері N₂. Каталізатор потім фільтрували і фільтрат концентрували. Потім залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з отриманням бажаного продукту і використовували безпосередньо на наступній стадії (630 мг, вихід 90 %).

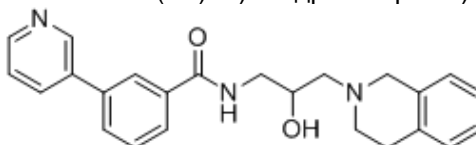
40

Стадія 2: 3-(піридин-3-іл)бензойна кислота



5 [00369] До розчину метил 3-(піридин-3-іл)бензоату (450 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали водний NaOH (1,5 мл, 0,4 М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім реакційний розчин концентрували і одержаний залишок розчиняли у воді і доводили рН до 5-6 з допомогою 2Н HCl. Органічний шар потім екстрагували з допомогою EtOAc і концентрували з отриманням цільового продукту, який використовували без додаткового очищення (600 мг, вихід 90 %). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-3-іл)бензамід



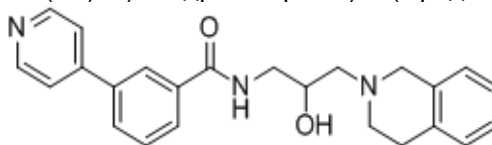
10

[00370] До розчину 3-(піридин-3-іл)бензойної кислоти (150 мг, 0,75 ммоль) в DCM (6 мл) додавали EDCI (215 мг, 1,10 ммоль), HOBT (148 мг, 1,10 ммоль), Et₃N (228 мг, 2,25 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (185 мг, 0,90 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційний розчин потім промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували, сушили і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням вказаного в заголовку бажаного продукту (110 мг, вихід 34 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J₁=4.8 Hz, J₂=3.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 4H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

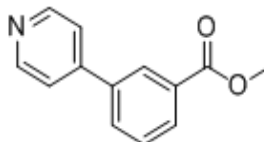
20

Сполука 9

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-4-іл)бензамід



Стадія 1: метил 3-(піридин-4-іл)бензоат

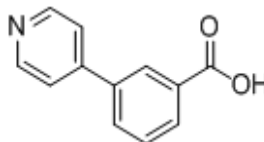


25

[00371] Суміш (3-(метоксикарбоніл)феніл)борної кислоти (600 мг, 3,33 ммоль), 4-бромпіридину (583,5 мг, 3,0 ммоль), K₂CO₃ (1,2 г, 9,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (50 мг) в розчині діоксану (10 мл) і H₂O (2,5 мл) перемішували при 120 °C протягом 30 хвилин з мікрохвильовим нагріванням. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Потім залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (630 мг, вихід 90 %).

30

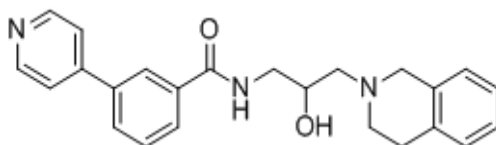
Стадія 2: 3-(піридин-4-іл)бензойна кислота



[00372] До розчину метил 3-(піридин-4-іл)бензоату (450 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали водний розчин NaOH (1,5 мл, 0,4 М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, потім залишок розчиняли у воді і доводили рН до 5-6 з допомогою 2Н HCl. Після екстракції EtOAc, органічні шари сушили і концентрували з отриманням бажаного продукту (600 мг, вихід 90 %). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

35

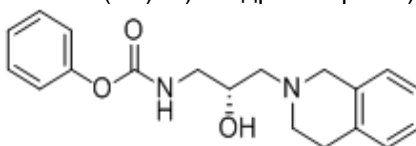
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піридин-4-іл)бензамід



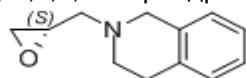
[00373] До розчину 3-(піридин-4-іл)бензойної кислоти (300 мг, 1,5 ммоль) в DCM (6 мл) додавали EDCI (430 мг, 2,20 ммоль), HOBt (296 мг, 2,20 ммоль), Et₃N (556 мг, 4,50 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (370 мг, 1,80 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., потім реакційну суміш промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар сушили, концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (230 мг, вихід 40 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.54 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.64 (dd J=4.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 4H), 4.13 (br.s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Сполука 11

(R)-феніл (3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамат

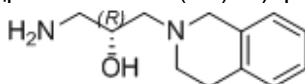


Стадія 1: (S)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



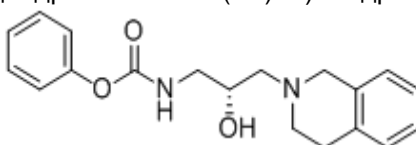
[00374] До розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (5 г, 7,52 ммоль) в THF (100 мл) додавали KF (8,57 г, 150,4 ммоль) при 0 °C. (R)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензолсульфонат (10,7 г, 41,4 ммоль) додавали до реакційної суміші через 1 год. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину видаляли фільтруванням і промивали THF. Потім розчин концентрували і залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення (11,3 г вихід 80 %). LCMS (m/z): 190.1 (M+1).

Стадія 2: (R)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



[00375] До розчину (S)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (2,2 г, 0,012 моль) в EtOH (30 мл), барботували NH₃ в розчин при -78 °C. Потім реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Після засвідченого LCMS завершення реакції, суміш концентрували і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення (2,2 г, вихід 90 %). LCMS (m/z): 207.1 (M+1).

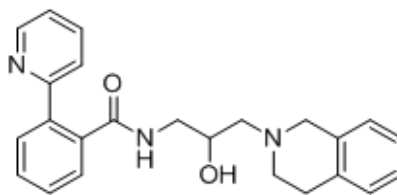
Стадія 3: (R)-феніл (3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамат



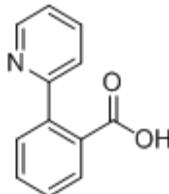
[00376] До перемішаного розчину (R)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (200 мг, 0,97 ммоль) в 15 мл сухого DCM додавали TEA (1 мл) і розчин охолоджували до 0 °C. Потім додавали по краплях до реакційної суміші феніл карбонохлоридат (151,3 мг, 1,02 ммоль) в DCM (10 мл) протягом 20 хвилин і потім розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчин розбавляли водою, екстрагували DCM, органічний шар концентрували, очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням продукту у вигляді солі мурашиної кислоти (125 мг, вихід 40 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.35 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.48 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.27-3.10 (m, 6H). LCMS (m/z): 327.2 (M+1).

Сполука 12

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-(піридин-2-іл)бензамід

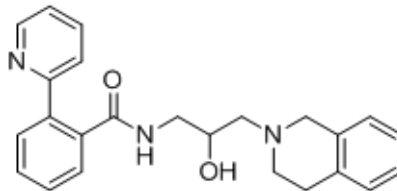


Стадія 1: 2-(піридин-2-іл)бензойна кислота



[00377] Суміш 2-борбензойної кислоти (400 мг, 2,4 ммоль), 2-бромпіридину (416 мг, 2,6 ммоль), K_2CO_3 (994 мг, 7,2 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг) в діоксані (8 мл) і H_2O (2 мл) перемішували при 125 °С протягом 30 хв. при мікрохвильовому нагріванні в атмосфері N_2 . Каталізатор відфільтровували, і фільтрат підкислювали 2Н HCl до рН 5-6. Розчин концентрували, і залишок розчиняли в $MeOH$ і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очищали з допомогою препаративної TLC, отримуючи вказану в заголовку сполуку (205 мг, вихід 42,9 %). LCMS (m/z): 200.0 (M+1).

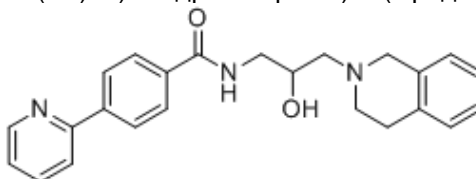
Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-(піридин-2-іл)бензамід



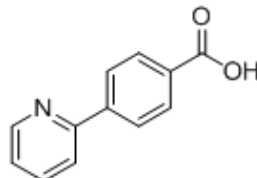
[00378] До розчину 2-(піридин-2-іл)бензойної кислоти (150 мг, 0,75 ммоль) в DCM (6 мл) додавали EDCI (215 мг, 1,1 ммоль), HOBT (148 мг, 1,1 ммоль), Et_3N (228 мг, 2,25 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (185 мг, 0,9 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар потім концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (80 мг, вихід 27,5 %). 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8.60-8.53 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.73-3.63 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 4H), 2.56 (s, 2H). LCMS (m/z): 388.2 (M+1).

Сполука 13

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-(піридин-2-іл)бензамід

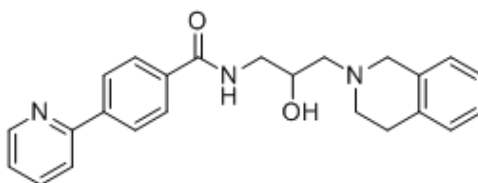


Стадія 1: 4-(піридин-2-іл)бензойна кислота



[00379] Суміш 4-борбензойної кислоти (200 мг, 1,2 ммоль), 2-бромпіридину (208 мг, 1,3 ммоль), K_2CO_3 (497 мг, 3,6 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг) в діоксані (4 мл) і H_2O (1 мл) перемішували при 125 °С протягом 30 хв з мікрохвильовим нагріванням в атмосфері N_2 . Каталізатор відфільтровували, і фільтрат підкислювали 2Н HCl до рН 5-6. Розчин концентрували, і залишок розчиняли в $MeOH$ і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очищали з допомогою препаративної TLC, отримуючи вказану в заголовку сполуку (100 мг, вихід 41,8 %). LCMS (m/z): 200,1 (M+1).

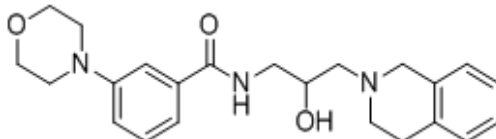
Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(LH)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-(піридин-2-іл)бензамід



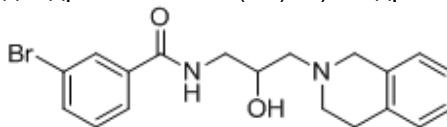
[00380] До розчину 4-(піридин-2-іл)бензойної кислоти (100 мг, 0,5 ммоль) в DCM (5 мл) додавали EDCI (144 мг, 0,75 ммоль), HOBt (101 мг, 0,75 ммоль), Et₃N (152 мг, 1,5 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (103 мг, 0,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (30 мг, вихід 15,5 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.70-8.60 (m, 1H), 8.01-7.84 (m, 6H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.78-2.65 (m, 2H). LCMS (m/z): 388,2 (M+1).

Сполука 14

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-морфолінобензамід

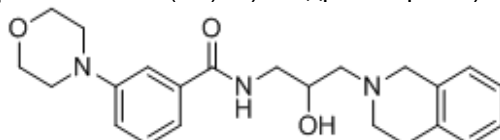


Стадія 1: 3-бром-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



[00381] До розчину 3-бромбензойної кислоти (200 мг, 1,0 ммоль) в DCM (8 мл) додавали Et₃N (303 мг, 3,0 ммоль), EDCI (383 мг, 2,0 ммоль), HOBt (270 мг, 2,0 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (247 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 6 год. Суміш обробляли водою і екстрагували ЕА. Органічний шар промивали NaHCO₃, насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (300 мг, вихід 77 %). LCMS (m/z): 390,1 (M+1).

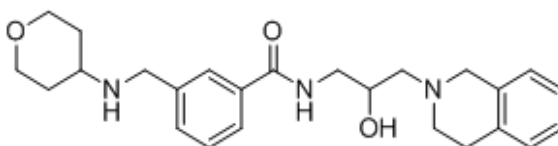
Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-морфолінобензамід



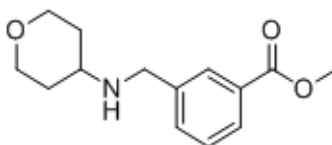
[00382] Суміш 3-бром-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензаміду (200 мг, 0,51 ммоль), морфоліну (44 мг, 0,51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль), BINAP (62 мг, 0,1 ммоль) і NaOtBu (73 мг, 0,77 ммоль) в толуолі (6 мл) перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 16 год. в атмосфері N₂. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли в ЕА і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (15 мг, вихід 7,5 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.48 (brs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.86 (dd, J=5.1, 4.8 Hz, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 4H), 3.14-2.97 (m, 4H). LCMS (m/z): 396.2 (M+1).

Сполука 15

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензамід

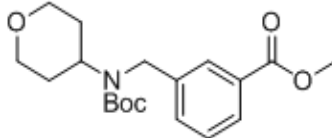


Стадія 1: метил 3-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензоат



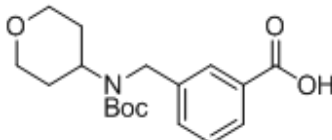
[00383] До розчину метил 3-формілбензоату (492 мг, 3,0 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-аміну (303 мг, 3,0 ммоль) і AcOH (0,05 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (945 мг, 15,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної TLC, отримуючи бажаний продукт (500 мг, вихід 67 %). LCMS (m/z): 250,1 (M+1).

Стадія 2: метил-3-(((трет-бутоксикарбоніл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-метил)бензоат



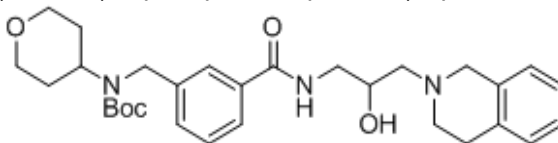
[00384] До розчину метил 3-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензоату (400 мг, 1,6 ммоль) в змішаному розчині THF (10 мл) і H₂O (1 мл) додавали Вос₂О (418 мг, 1,9 ммоль) і Et₃N (243 мг, 2,4 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували, щоб видалити THF, і залишок розчиняли у воді і екстрагували EA. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (550 мг, 98 %). LCMS (m/z): 350,1 (M+1).

Стадія 3: 3-(((трет-бутоксикарбоніл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил) бензойна кислота



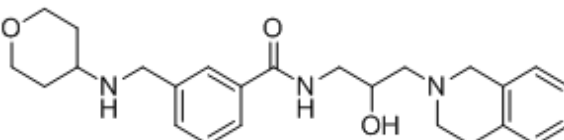
[00385] До розчину метил 3-(((трет-бутоксикарбоніл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензоату (550 мг, 1,57 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали водний NaOH (2,0 мл, 40 % мас./мас). Суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Реакційний розчин концентрували, і залишок розчиняли у воді і рН доводили до 5-6 з допомогою 2N HCl і екстрагували EA. Органічний шар концентрували з отриманням бажаного продукту (300 мг, вихід 57 %). LCMS (m/z): 336,1 (M+1).

Стадія 4: трет-бутил 3-(((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)бензил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат



[00386] До розчину 3-(((трет-бутоксикарбоніл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензойної кислоти (300 мг, 0,89 ммоль) в DCM (8 мл) додавали EDCI (257 мг, 1,34 ммоль), HOBT (181 мг, 1,34 ммоль), Et₃N (270 мг, 2,67 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (183 мг, 0,89 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували з одержанням бажаного продукту (350 мг, вихід 65 %). LCMS (m/z): 524,3 (M+1).

Стадія 5: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)метил)бензамід

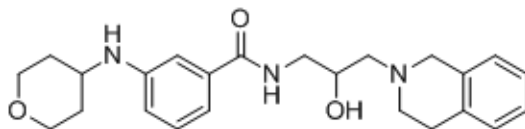


[00387] До розчину трет-бутил 3-(((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)бензил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамату (450 мг, сирого) в DCM (6 мл) додавали TFA (6 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (200 мг, 54,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.08 (s, 1H), 8.00-7.89 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.15 (m, 4H), 4.75-4.47 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (dd,

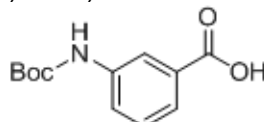
J=11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.98-3.70 (brs, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

Сполука 16

5 N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід

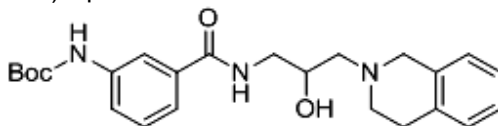


Стадія 1: 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензойна кислота



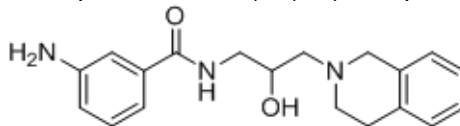
10 [00388] До розчину 3-амінобензойної кислоти (1,37 г, 10 ммоль) в суміші THF розчин (20 мл) і H₂O (2 мл) додавали Boc₂O (2,18 г, 10 ммоль) і Et₃N (1,52 г, 15 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували з одержанням бажаного продукту (2,3 г, вихід 97 %). LCMS (m/z): 260,0 (M+23).

15 Стадія 2: трет-бутил (3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамат



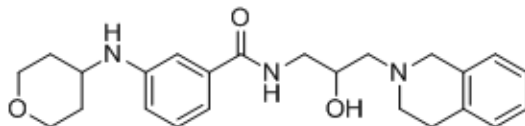
20 [00389] До розчину 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензойної кислоти (2,5 г, 10,5 ммоль) в DCM (25 мл) додавали EDCI (3,0 г, 15,7 ммоль), HOBT (2,1 г, 15,7 ммоль), Et₃N (2,1 г, 21 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (2,2 г, 10,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою, екстрагували DCM та органічну фазу концентрували, і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з отриманням бажаного продукту (3,2 г, вихід 71 %). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Стадія 3: 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



25 [00390] До розчину трет-бутил (3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамату (500 мг, 1,18 ммоль) в DCM (5 мл) додавали TFA (5 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді, pH доводили до 7-7,5 насиченим водним NaHCO₃ і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували з одержанням бажаного продукту (360 мг, вихід 94 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

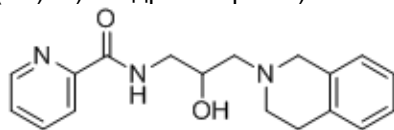
30 Стадія 4: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідро 2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



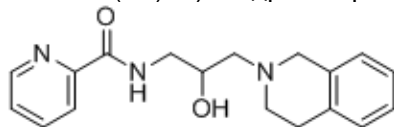
35 [00391] До розчину 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) бензаміду (325 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (88 мг, 1,0 ммоль) і AcOH (0,05 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (630 мг, 10,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді, екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (200 мг, вихід 48,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.44 (brs, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.63-3.40 (m, 7H), 3.31-3.07 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H). LCMS (m/z): 410,2 (M+1).

Сполука 17

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піколінамід



Стадія 1: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піколінамід

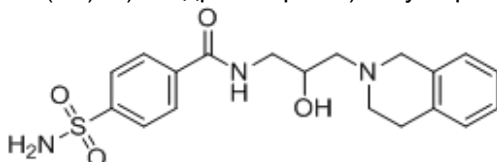


5

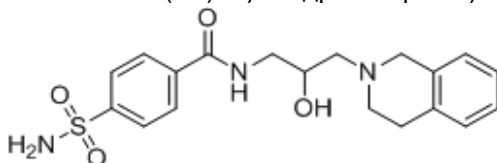
[00392] До розчину піколінової кислоти (100 мг, 0,81 ммоль) в DCM (10 мл), додавали EDCI (187 мг, 0,97 ммоль) і НОБТ (132 мг, 0,98 ммоль) і перемішували при 25 °С протягом 0,5 год. перед тим, як додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-іл)пропан-2-ол (167 мг, 0,81 ммоль), і отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (68 мг, вихід 26,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.61 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.56 (dd, J=5.1, 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 3H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.31-3.12 (m, 4H). LCMS (m/z): 312,1 (M+1).

Сполука 21

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-сульфамойлбензамід



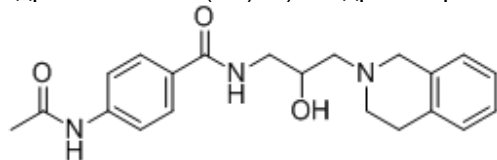
Стадія 1: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-сульфамойлбензамід



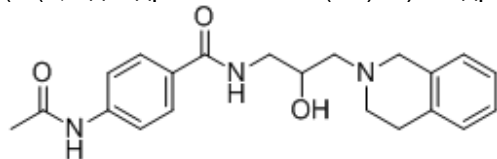
[00393] Розчин 4-сульфамойлбензойної кислоти (88,4 мг, 0,44 ммоль), НАТУ (182,4 мг, 0,48 ммоль) і TEA (48,48 мг, 0,48 ммоль) в DCM (10 мл) перемішували при 22° С протягом 10 хв. Потім додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (100 мг, 0,48 ммоль) і розчин перемішували при 22 °С ще 3 години. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (49,5 мг, вихід 29 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.92 (s, 4H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H). LCMS (m/z): 390,1 (M+1).

Сполука 23

4-ацетамідо-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



Стадія 1: 4-ацетамідо-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід

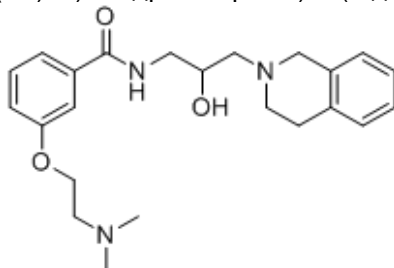


[00394] Розчин 4-ацетамідобензойної кислоти (100 мг, 0,56 ммоль), НАТУ (234 мг, 0,62 ммоль) і TEA (63 мг, 0,62 ммоль) в DCM (10 мл) перемішували при 22 °С протягом 10 хв. Потім додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (116 мг, 0,56 ммоль) і розчин перемішували при 22 °С ще 3 години. Потім реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували

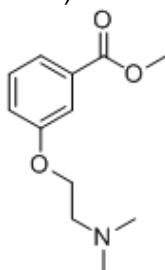
DCM. Органічні шари об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (48,5 мг, вихід 24 %). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). LCMS (m/z): 368,1 ($M+1$).

Сполука 28

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(2-(диметиламіно)етокси)бензамід



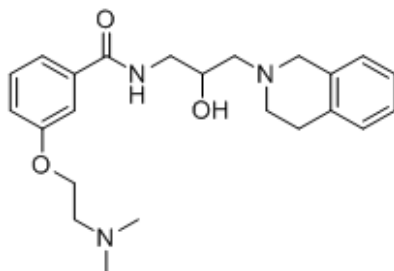
Стадія 1: метил 3-(2-(диметиламіно)етокси)бензоат



[00395] До перемішуваної суміші метил 3-гідроксибензоату (200 мг, 1,32 ммоль) і K_2CO_3 (169 мг, 1,58 ммоль) в MeCN (50 мл) додавали 2-хлор-N,N-диметилетанамін (137 мг, 1,58 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували без додаткового очищення (300 мг, вихід 98 %). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7.61-7.53 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.05 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). LCMS (m/z): 224,2 ($M+1$).

Стадія 2:
диметиламіно)етокси)бензамід

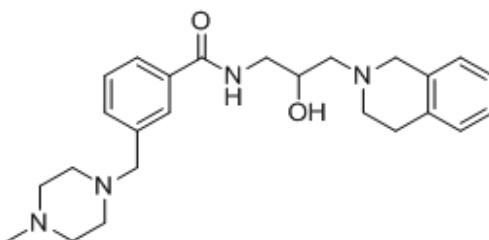
N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(2-



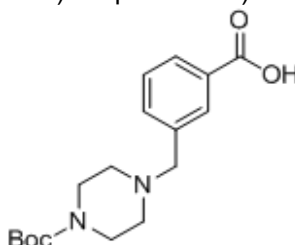
[00396] Суміш неочищеного метил 3-(2-(диметиламіно)етокси)бензоату (300 мг, 1,34 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (332 мг, 1,61 ммоль) в EtOH (2 мл) нагрівали при 120 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 3 год. Після випарювання розчинника залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (34 мг, вихід 6,4 %). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7.43-7.42 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.75 (brs, 2H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.37 (s, 6H). LCMS (m/z): 398,1 ($M+1$).

Сполука 30

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензамід

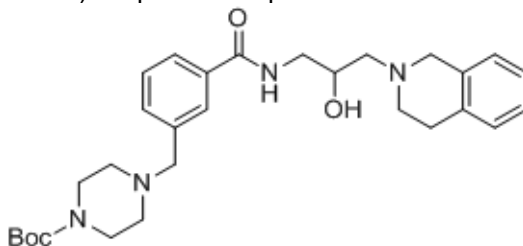


Стадія 1: 3-((4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)метил)бензойна кислота



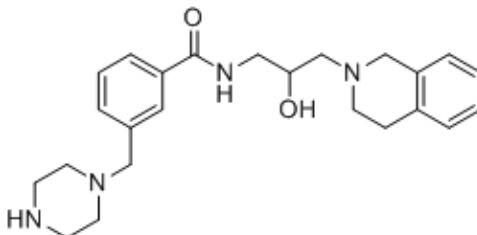
[00397] Розчин 3-формілбензойної кислоти (300 мг, 1,83 ммоль) і трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (340 мг, 1,83 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при 27 °С протягом 1 год. Потім додавали до розчину NaBH₃CN (138 мг, 2,19 ммоль) і перемішували при 27 °С протягом 6 год. Розчин концентрували і залишок очищали на колонці з одержанням бажаного продукту (320 мг, вихід 50 %). LCMS (m/z): 321,2 (M+1).

Стадія 2: трет-бутил 4-(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)бензил)піперазин-1-карбоксилат



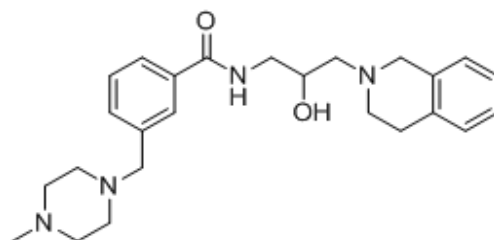
[00398] Розчин 3-((4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)метил)бензойної кислоти (100 мг, 0,31 ммоль) і HATU (119 мг, 0,31 ммоль) в DCM (10 мл) перемішували при 28 °С протягом 30 хв. Потім додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)іл)пропан-2-ол (64,4 мг, 0,31 ммоль) і DIPEA (48,4 мг, 0,38 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 28 °С протягом 16 год. Розчин концентрували і залишок очищали хроматографією з одержанням неочищеного зазначеного в заголовку продукту (150 мг, вихід 94 %). LCMS (m/z): 509,2 (M+1).

Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піперазин-1-ілметил)бензамід



[00399] Розчин трет-бутил-4-(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)бензил)піперазин-1-карбоксилату (160 мг, 0,314 ммоль) в DCM (2 мл) і TFA (2 мл) перемішували при 27 °С протягом 16 год. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (89 мг, вихід 69,0 %). ¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц): δ 7.66-7.56 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 (quin, J=5.9 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 8H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.56-2.32 (m, 4H). LCMS (m/z): 409.2 (M+1).

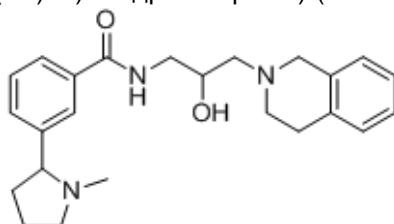
Стадія 4: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензамід



[00400] Розчин N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піперазин-1-ілметил)бензаміду (78 мг, 0,19 ммоль) і розчин HCHO (0,5 мл) у MeOH (10 мл) перемішували при 27 °С протягом 1 год. Потім до розчину додавали NaBH₃CN (14,5 мг, 0,23 ммоль) і перемішували при 27 °С протягом 4 год. Розчин концентрували і залишок очищали хроматографією з одержанням бажаного продукту (14,1 мг, вихід 17,5 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.13 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.63-3.44 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.62-2.30 (m, 7H), 2.28 (s, 3H). LCMS (m/z): 423,2 (M+1).

Сполука 34

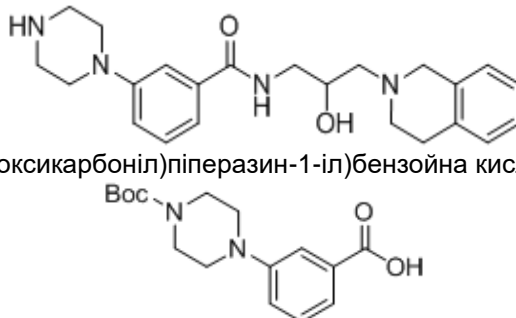
N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-(1-метилпіролідин-2-іл)бензамід



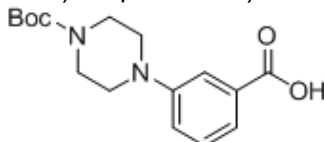
[00401] До розчину N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піролідин-2-іл)бензаміду (20 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали HCHO (1 мл) і AcOH (0,05 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого додавали NaBH₃CN (200 мг, 3,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли і неочищений продукт очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (8,5 мг, вихід 16,8 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.80 (brs, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H). LCMS (m/z): 394,1 (M+1).

Сполука 35

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піперазин-1-іл)бензамід

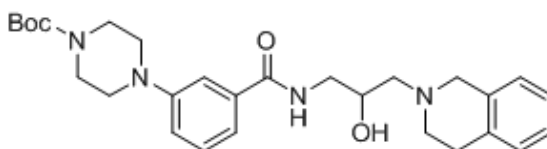


Стадія 1: 3-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)бензойна кислота



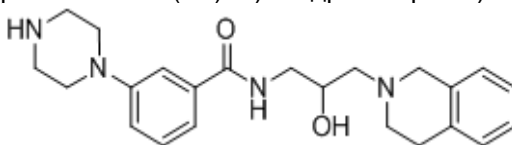
[00402] Суміш етил 3-бромбензоату (500 мг, 2,33 ммоль), трет-бутил піперазин-1-карбокилат (433 мг, 2,33 ммоль) і NaOtBu (268 мг, 2,78 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,034 ммоль) і Xantphos (20 мг, 0,034 ммоль) в безводному діоксані (10 мл) нагрівали до 110 °С протягом 10 год. Суміш концентрували і залишок розподіляли у воді, розчин доводили до pH=5 і екстрагували DCM. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії (300 мг, вихід 42,2 %). LCMS (m/z): 307,1 (M+1).

Стадія 2: трет-бутил 4-(3-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропілкарбамоїл)феніл)піперазин-1-карбоксилат



[00403] Розчин 3-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)бензойної кислоти (300 мг, 1,0 ммоль) і HATU (381 мг, 1,0 ммоль) в DCM (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 30 хв. Потім додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (200 мг, 1,0 ммоль) і DIPEA (259 мг, 2,00 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 25 °С протягом 16 год. Розчин концентрували і залишок очищали хроматографією з одержанням бажаного продукту (140 мг, вихід 28,8 %). LCMS (m/z): 495,2 (M+1).

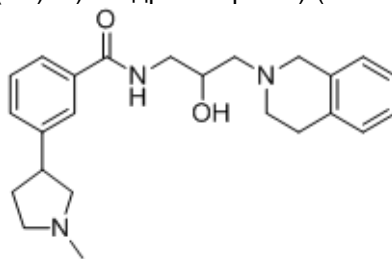
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піперазин-1-іл)бензамід



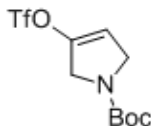
[00404] До розчину трет-бутил 4-(3-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропілкарбамоїл)феніл)піперазин-1-карбоксилату (140 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) додавали TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували при 27 °С протягом 4 год. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаного продукту (64,0 мг, вихід 57 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.47-7.38 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.13 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 2H). LCMS (m/z): 395,2 (M+1).

Сполука 38

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-(1-метилпіролідин-3-іл)бензамід

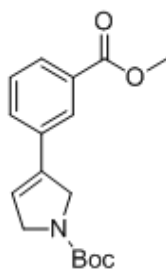


Стадія 1: трет-бутил 3-(((трифлюорметил)сульфоніл)окси)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат



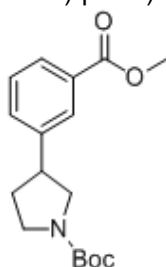
[00405] Розчин трет-бутил 3-окспіролідин-1-карбоксилату (5 г, 27,0 ммоль) в THF (50 мл) повільно додавали до перемішаного розчину NaHMDS (1M ТГФ, 32,4 мл, 32,4 ммоль) при -78 °С. Через 10 хв повільно додавали розчин N-феніл-O-((трифлюорметил)сульфоніл)-N-(((трифлюорметил)сульфоніл)окси)гідроксиламіну (10,6 г, 29,7 ммоль) в THF (50 мл). Перемішування при -78 °С продовжували протягом 30 хв і охолоджуючу баню видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до 0 °С, гасили насиченим NaHCO₃ і екстрагували MTBE. Органічний шар промивали 5 % лимонною кислотою, 1 M NaOH, H₂O, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням бажаної сполуки (1,5 г, вихід 17,4 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 5.77 (s, 1H), 4.14-4.30 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Стадія 2: трет-бутил 3-(3-(метоксикарбоніл)феніл)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат



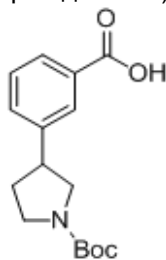
[00406] До розчину трет-бутил 3-(((трифлюорометил)сульфоніл)окси)-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату (300 мг, 0,95 ммоль) в діоксані (4 мл) і H₂O (1 мл) додавали метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат (298 мг, 1,13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 0,09 ммоль) і K₂CO₃ (392 мг, 2,84 ммоль) при 27 °С. Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією з одержанням бажаної сполуки (213 мг, вихід 74,2 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.03 (d, J=19.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=15.7, 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 6.22 (dt, J=16.4, 1.8 Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.24-4.38 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 3H), 1.51 (d, J=7.9 Hz, 9H).

Стадія 3: трет-бутил 3-(3-(метоксикарбоніл)феніл)піролідін-1-карбоксилат



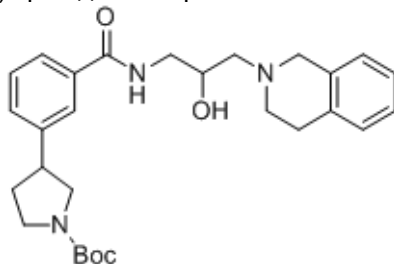
[00407] До розчину трет-бутил 3-(3-(метоксикарбоніл)феніл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату (213 мг, 0,7 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали Pd/C (20 мг). Суміш перемішували протягом 30 хв при 30 °С в атмосфері H₂. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (210 мг, вихід 98,1 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7.88-7.97 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.53-3.72 (m, 1H), 3.25-3.47 (m, 3H), 2.29 (d, J=5.27 Hz, 1H), 2.01 (quin, J=10.2 Hz, 1H), 1.42-1.55 (m, 10H).

Стадія 4: 3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл)бензойна кислота



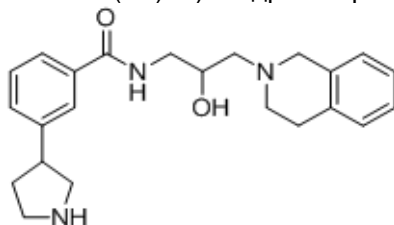
[00408] До розчину трет-бутил 3-(3-(метоксикарбоніл)феніл)піролідін-1-карбоксилату (210 мг, 0,7 ммоль) в EtOH (4 мл) додавали розчин NaOH (56 мг, 1,4 ммоль) в H₂O (1 мл) при 29 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв при 29 °С. Суміш концентрували і залишок обробляли водою і екстрагували ЕА. Водний шар обробляли 2Н HCl до pH=3, екстрагували ЕА, і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (200 мг, вихід 98,0 %).

Стадія 5: трет-бутил 3-(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоіл)феніл)піролідін-1-карбоксилат



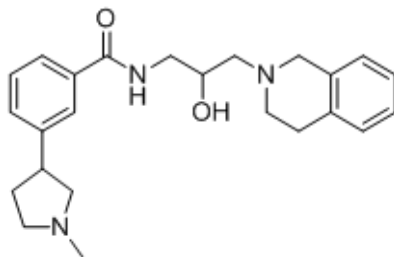
[00409] До розчину 3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)бензойної кислоти (200 мг, 0,69 ммоль) в DMF (4 мл) додавали TEA (208 мг, 2,06 ммоль), HOBt (139 мг, 1,03 ммоль), EDCI (197 мг, 1,03 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (170 мг, 0,82 ммоль) при 33 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 31 °C. Суміш обробляли водою і екстрагували ЕА. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (300 мг, вихід 92 %).

Стадія 6: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піролідин-3-іл)бензамід



[00410] До розчину трет-бутил 3-(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)піролідин-1-карбоксилату (400 мг, 0,83 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавали TFA (1 мл) при 29 °C. Суміш перемішували протягом 2 год. при 29 °C. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (79,1 мг, вихід 25,0 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.75-7.93 (m, 2H), 7.45-7.62 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 4H), 4.45-4.74 (m, 2H), 4.40 (dd, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.71-4.04 (m, 2H), 3.49-3.70 (m, 5H), 3.35-3.49 (m, 3H), 3.08-3.32 (m, 3H), 2.52 (qd, J=6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.09-2.27 (m, 1H). LCMS (m/z): 380,2 (M+1).

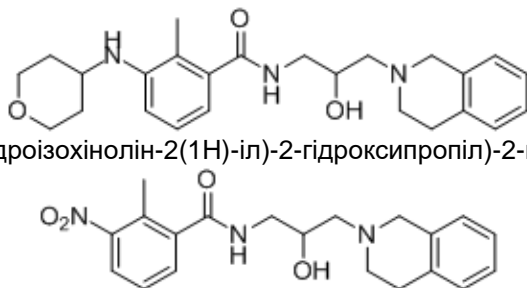
Стадія 7: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(1-метилпіролідин-3-іл)бензамід



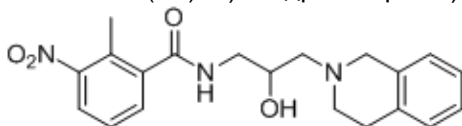
[00411] До розчину N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піролідин-3-іл)бензаміду (200 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали HCHO (31,9 мг, 1,05 ммоль) і NaBH₃CN (66,1 мг, 1,05 ммоль) при 29 °C. Потім до суміші додавали AcOH (0,5 мл) при 29 °C і перемішували протягом 16 год. Суміш очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (29,6 мг, вихід 14,3 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.52 (brs, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.78 (brs, 2H), 3.46-3.67 (m, 6H), 3.41 (brs, 1H), 3.07-3.19 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 1H). LCMS (m/z): 394,2 (M+1).

Сполука 40

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метил-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід

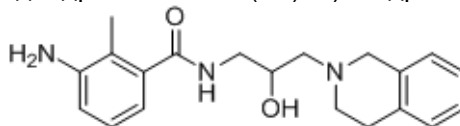


Стадія 1: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метил-3-нітробензамід



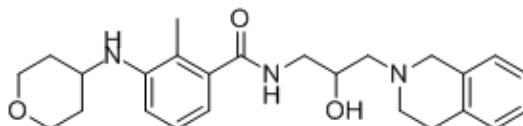
[00412] До розчину 2-метил-3-нітробензойної кислоти (1,0 г, 5,5 ммоль) в DCM (20 мл) додавали EDCI (1,58 г, 8,25 ммоль), HOBt (1,11 г, 8,25 ммоль), Et₃N (1,11 г, 11,0 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (1,36 г, 6,6 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (1,6 г, 78,8 %). LCMS (m/z): 370,2 (M+1).

Стадія 2: 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилбензамід



[00413] До розчину N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метил-3-нітробензаміду (1,6 г, 4,3 ммоль) в EtOH (15 мл) і H₂O (15 мл) додавали порошок Fe (1,45 г, 25,8 ммоль) і NH₄Cl (1,38 г, 25,8 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом 4 год. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат концентрували, щоб видалити EtOH. Залишок розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували з отриманням бажаного продукту (1,4 г, вихід 95,9 %). Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 340,1 (M+H).

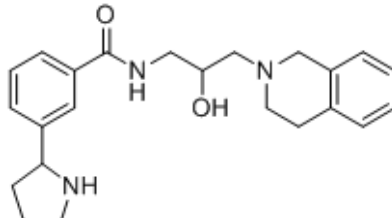
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метил-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



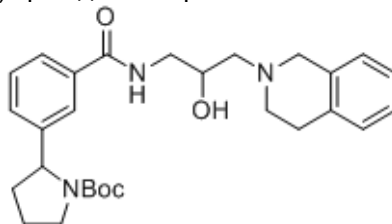
[00414] До розчину 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилбензаміду (200 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (8 мл) додавали AcOH (0,05 мл) і дигідро-2H-піран-4(3H)-он (118 мг, 1,18 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (186 мг, 2,95 ммоль) і отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували і залишок промивали водою і екстрагували EA. Органічний шар концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (24 мг, вихід 9,6 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.41 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 (brs, 1H), 3.99 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.66-3.43 (m, 7H), 3.38-3.16 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

Сполука 42

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піролідин-2-іл)бензамід

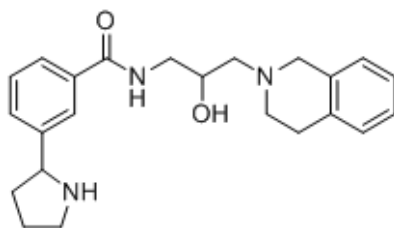


Стадія 1: трет-бутил 2-(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамойл)феніл)піролідин-1-карбоксилат



[00415] Суміш сполуки 3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)бензойної кислоти (100 мг, 0,34 ммоль), 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H) іл)пропан-2-олу (70 мг, 0,34 ммоль), BOPCl (100 мг, 0,41 ммоль) і DIPEA (1 мл) в DCM (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної TLC, отримуючи зазначений в заголовку продукт, який використовували безпосередньо на наступній стадії (150 мг, вихід 93 %). LCMS (m/z): 480,2 (M+1).

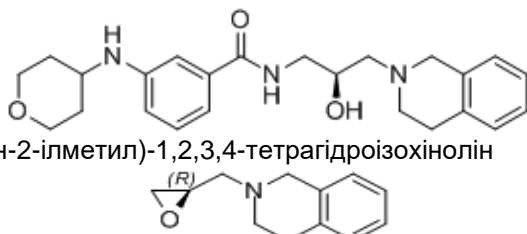
Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(піролідин-2-іл)бензамід



[00416] До розчину трет-бутил 2-(3-((3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)фенілпіролідин-1-карбоксилату (100 мг, 0,11 ммоль) в ЕА (10 мл) додавали HCl (1M в ЕА, 4 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Потім розчинник видаляли у вакуумі та неочищений продукт очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (39,4 мг, вихід 52 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.80 (brs, 1H), 7.66 (d, J=7. Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H), 4.05-4.24 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 1H). LCMS (m/z): 380,2 (M+1).

Сполука 44

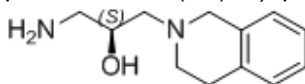
(S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідро-2H-піран-іл)аміно)бензамід



Стадія 1: (R)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

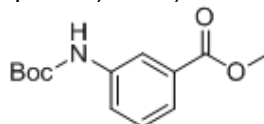
[00417] До розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (10 г, 0,15 моль) в THF (100 мл) при 0 °C додавали KF (22 г, 0,3 ммоль). Через 1 год. додавали (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензолсульфонат (21,4 г, 0,17 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 22 °C протягом 16 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і промивали THF. Розчин концентрували і неочищену сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (15 г, вихід 53 %). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Стадія 2: (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



[00418] До розчину (R)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (15 г, 0,08 моль) в етанолі (100 мл) при -78 °C повільно барботували NH₃ (г). Потім реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення (15 г, вихід 92 %). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

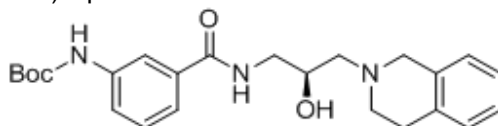
Стадія 3: Метил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензоат



[00419] До розчину метил 3-амінобензоату (2,0 г, 13,2 ммоль) в THF (20 мл) додавали Et₃N (2,67 г, 26,4 ммоль) і Boc₂O (3,16 г, 14,5 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували, щоб видалити THF, і залишок промивали водою і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (1,6 г, вихід 48,5 %). ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.12 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.37-7.33 (t, J=8Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS (m/z): 251,1 (M+1).

Стадія 4:

(S)-трет-бутил(3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамат

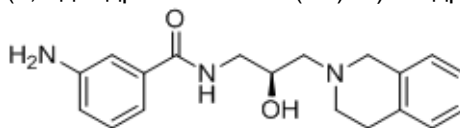


[00420] Суміш метил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензоату (500 мг, 2 ммоль) і (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (618 мг, 3 ммоль) в EtOH (1 мл) нагрівали при 120 °C протягом 3 год. в мікрохвильовому реакторі в атмосфері N₂. Реакційний розчин концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням

5

бажаного продукту (500 мг, вихід 58,8 %). LCMS (m/z): 426,2 (M+1).

Стадія 5: (S)-3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід

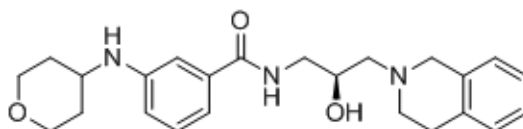


[00421] До розчину (S)-трет-бутил-3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоіл)феніл)карбамату (500 мг, 1,18 ммоль) в DCM (8 мл) додавали TFA (8 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували з отриманням неочищеного зазначеного в заголовку продукту, який використовували без

10

додаткового очищення (400 мг). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

Стадія 6: (S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



15

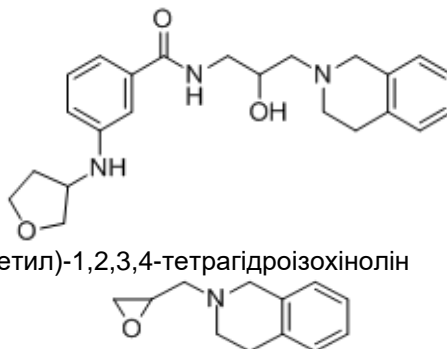
[00422] До розчину (S)-3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензаміду (400 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (8 мл) додавали AcOH (0,05 мл) і дигідро-2H-піран-4(3H)-он (123 мг, 1,23 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (387 мг, 6,15 ммоль) і отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, і залишок промивали водою і екстрагували EA. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (160 мг, вихід 31,8 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.94-7.76 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.52-4.28 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.28-3.02 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H). LCMS (m/z): 410,2 (M+1).

20

25

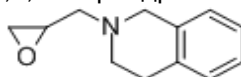
Сполука 45

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)бензамід



30

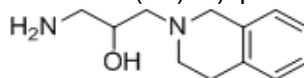
Стадія 1: 2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



[00423] До розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (15 г, 0,11 моль) в MeCN (100 мл) додавали K₂CO₃ (30,7 г, 0,23 моль) при 0 °C. Через 1 год. до реакційної суміші додавали 2-(бромметил)оксиран (17 г, 0,12 моль). Розчин перемішували при 22 °C протягом 16 год., після чого тверду речовину відфільтровували і промивали MeCN. Розчин концентрували і залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення (17 г, вихід 78 %). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

35

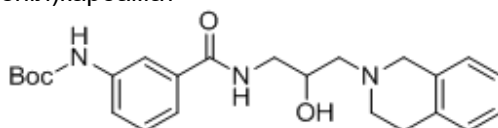
Стадія 2: 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



40

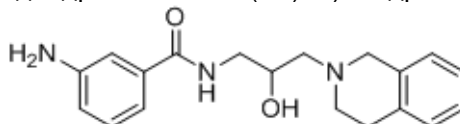
[00424] До розчину 2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (17 г, 0,09 моль) в EtOH (300 мл) при -78 °C повільно барботували NH₃ (г). Потім реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення (18 г, вихід 96 %). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

Стадія 3: трет-бутил (3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамат



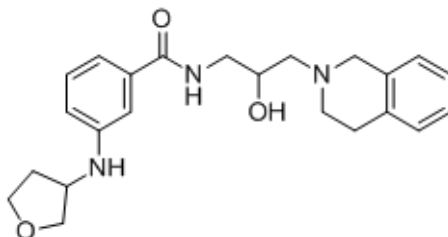
[00425] До розчину 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензойної кислоти (2,5 г, 10,5 ммоль) в DCM (25 мл) додавали EDCI (3,0 г, 15,7 ммоль), HOBt (2,1 г, 15,7 ммоль), Et₃N (2,1 г, 21 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (2,2 г, 10,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (3,2 г, 71 %). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Стадія 5: 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



[00426] До розчину трет-бутил (3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамату (500 мг, 1,18 ммоль) в DCM (5 мл) додавали TFA (5 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді, доводили рН до 7~7,5 насиченим водним NaHCO₃, і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували з одержанням бажаного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (450 мг). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

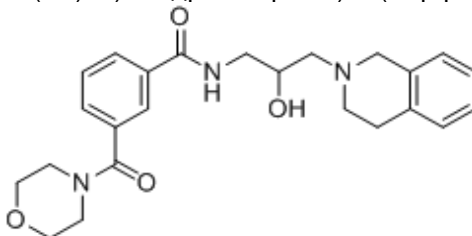
Стадія 6: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідрофуран-3-іл)аміно)бензамід



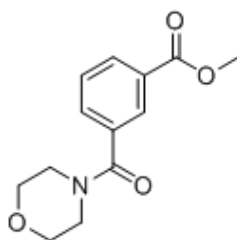
[00427] До розчину 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) бензаміду (100 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали AcOH (0,05 мл) і дигідрофуран-3(2H)-он (27 мг, 0,31 ммоль). Суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (98 мг, 1,55 ммоль) і отриману суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, і залишок промивали водою, екстрагували ЕА, органічний шар концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (22 мг, вихід 18,0 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.14-6.95 (m, 7H), 6.80-6.71 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H). LCMS (m/z): 396,2 (M+1).

Сполука 46

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(морфолін-4-карбоніл)бензамід

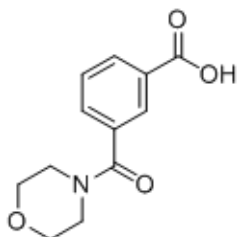


Стадія 1: метил 3-(морфолін-4-карбоніл)бензоат



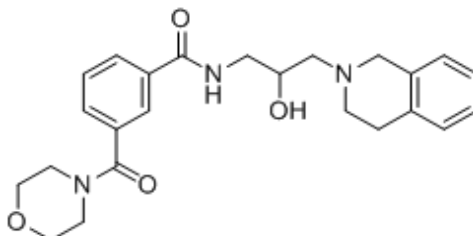
- 5 [00428] До розчину 3-(метоксикарбоніл)бензойної кислоти (200 мг, 1,11 ммоль) в DCM (10 мл) додавали морфолін (200 мг, 2,30 ммоль) і TEA (300 мг, 2,96 ммоль) і отриманий розчин перемішували протягом 10 хв при 20 °С. До суміші додавали HATU (500 мг, 1,31 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (250 мг, вихід 90,5 %). LCMS (m/z): 250,1 (M+1).

Стадія 2: 3-(морфолін-4-карбоніл)бензойна кислота



- 10 [00429] До розчину метил метил-3-(морфолін-4-карбоніл)бензоату (300 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (2 мл) і воді (2 мл) додавали LiOH (100 мг, 2,38 ммоль) при 20 °С. Суміш нагрівали до 60 °С протягом 1 год. в атмосфері N₂. Реакційний розчин концентрували у вакуумі і розбавляли водою. Величину рН доводили до 4 з допомогою 2N HCl і водний шар екстрагували DCM. Органічний шар концентрували до сухого продукту і отримували вказаний в заголовку продукт, який використовували в наступній реакції без додаткового очищення (250 мг, вихід 96 %). LCMS (m/z): 236,2 (M+1).

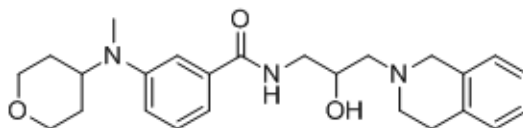
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(морфолін-4-карбоніл)бензамід



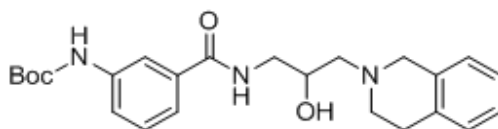
- 20 [00430] До розчину 3-(морфолін-4-карбоніл)бензойної кислоти (300 мг сирової, 0,48 ммоль) в MeCN (5 мл) додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-пропан-2-ол (100 мг, 0,49 ммоль) і TEA (250 мг, 2,48 ммоль) і отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 10 хв. Додавали BOPCl (120 мг, 0,49 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год. Після випарювання розчинника залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (15,2 мг, вихід 7,5 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.85-7.94 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 1H), 4.14 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.54-3.68 (m, 3H), 3.47 (dd, J=6.8, 13.6 Hz, 3H), 2.80-2.98 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,2 (M+1).

Сполука 49

- 30 N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід

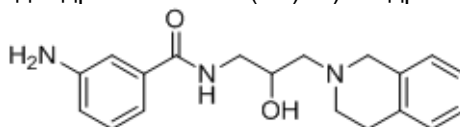


Стадія 1. трет-бутил-3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)феніл)карбамат



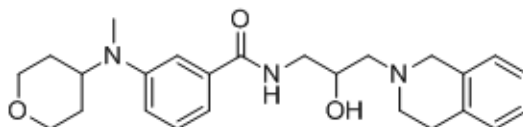
- [00431] До розчину 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бензойної кислоти (2,5 г, 10,5 ммоль) в DCM (25 мл) додавали EDCI (3,0 г, 15,7 ммоль), HOBt (2,1 г, 15,7 ммоль), Et₃N (2,1 г, 21 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (2,2 г, 10,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали водою і екстрагували DCM. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (3,2 г, вихід 71 %). LCMS (m/z): 426,3 (M+1).

Стадія 2. 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)бензамід



- [00432] До розчину трет-бутил (3-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоіл)феніл)карбамату (500 мг, 1,18 ммоль) в DCM (5 мл) додавали TFA (5 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок розчиняли у воді, pH доводили до 7~7,5 насиченим водним NaHCO₃ і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували з одержанням бажаного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (450 мг, сирий продукт). LCMS (m/z): 326,2 (M+1).

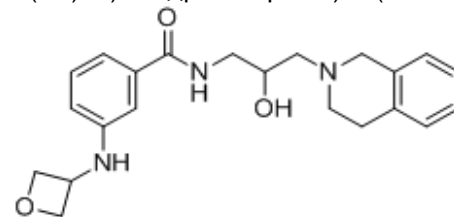
Стадія 3. N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



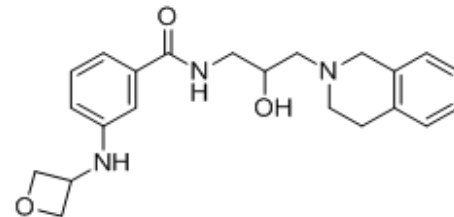
- [00433] До розчину N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензаміду (300 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (6 мл) додавали AcOH (0,05 мл) і HCHO (548 мг, 7,3 ммоль, 40 % мас./мас.). Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (276 мг, 4,38 ммоль) і отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували, залишок промивали водою і екстрагували ЕА. Органічний шар концентрували, і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (105 мг, вихід 33,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.37-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.17-6.97 (m, 6H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 7H), 2.75-2.58 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H). LCMS (m/z): 424,1 (M+1).

Сполука 50

- N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(оксетан-3-іламіно)бензамід



Стадія 1:
іламіно)бензамід

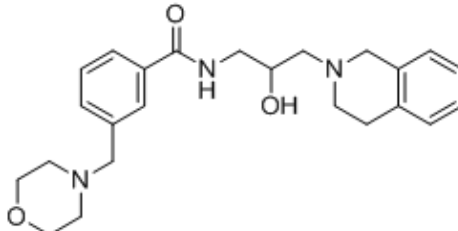


- [00434] До розчину 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) бензаміду (100 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали AcOH (0,05 мл) і оксетан-3-он (22 мг, 0,31 ммоль). Суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Додавали NaBH₃CN (98 мг, 1,55 ммоль), і отриману суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували,

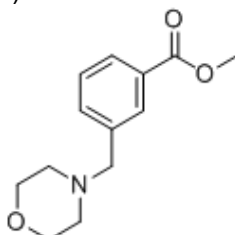
залишок промивали водою, екстрагували ЕА, органічний шар концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (17 мг, вихід 14,4 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.17-6.97 (m, 6H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 4H), 2.73-2.58 (m, 2H). LCMS (m/z): 382.2 (M+1).

Сполука 51

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(морфолінометил)бензамід

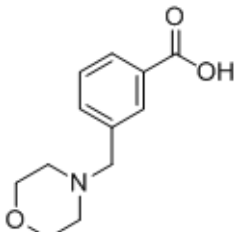


Стадія 1: метил 3-(морфолінометил)бензоат



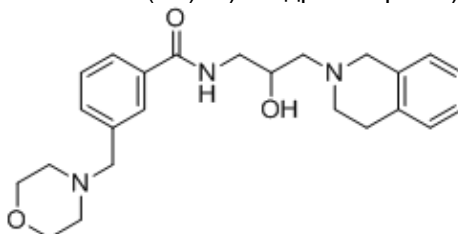
[00435] До розчину метил 3-формілбензоату (100 мг, 0,61 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали морфолін (100 мг, 1,15 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 10 хв при 20 °С. До суміші додавали NaBH₃CN (100 мг, 1,59 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 20 °С. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної TLC з одержанням бажаної сполуки (130 г, вихід 90,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.98-8.05 (m, 1H), 7.92 (td, J=1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.41-2.49 (m, 4H).

Стадія 2: 3-(морфолінометил)бензойна кислота



[00436] До розчину метил 3-(морфолінометил)бензоату (150 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (2 мл) і воді (2 мл) додавали LiOH (55 мг, 1,31 ммоль) при 20 °С. Суміш нагрівали до 60 °С протягом 1 год. Реакційний розчин концентрували і очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (60 мг, вихід 42,5 %). LCMS (m/z): 222 (M+1).

Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-(морфолінометил)бензамід

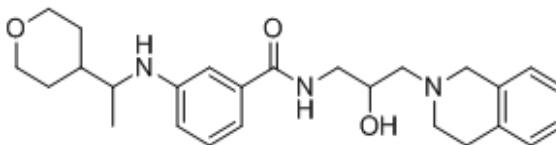


[00437] До розчину 3-(морфолінометил)бензойної кислоти (60 мг, 0,27 ммоль) в MeCN (3 мл) додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (60 мг, 0,29 ммоль), TEA (70 мг, 0,69 ммоль) і отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 10 хв. Додавали BOPCl (70 мг, 0,28 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (4 мг, вихід 3,6 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 1H), 4.11 (quin, J=6.0 Hz,

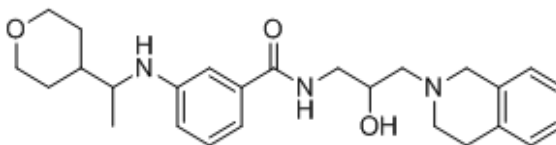
1H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.43-3.59 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H). LCMS (m/z): 410,1 (M+1).

Сполука 52

5 N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)аміно)бензамід



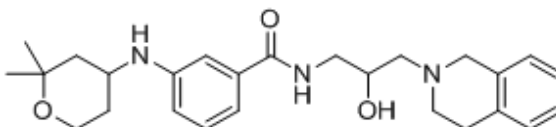
Стадія 1: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)аміно)бензамід



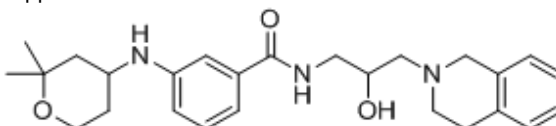
10 [00438] Розчин 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) бензаміду (130 мг, 0,4 ммоль), 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанону (52 мг, 0,4 ммоль) і АсОН (0,1 мл) в MeOH (10 мл). Суміш перемішували при 22 °С протягом 1 год., а потім додавали NaBH₃CN (76 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при 22 °С протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували і гасили водою. Отриманий розчин екстрагували з допомогою DCM, об'єднані органічні шари концентрували, а залишок очищали з допомогою препаративної TLC з одержанням бажаної сполуки (14,0 мг, вихід 8 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 6.90-7.07 (m, 6H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.03 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.28-3.45 (m, 5H), 2.82 (brs, 4H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.70 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.57 (brs, 1H), 1.17-1.37 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H). LCMS (m/z): 438,3 (M+1).

20 Сполука 53

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



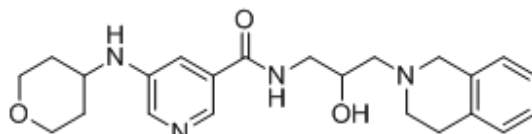
25 Стадія 1: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-3-((2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



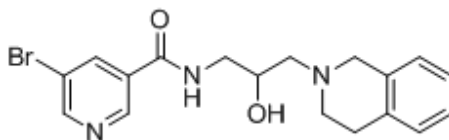
30 [00439] Розчин 3-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) бензаміду (130 мг, 0,4 ммоль), 2,2-диметилдигідро-2H-піран-4(3H)-нону (52 мг, 0,4 ммоль) і АсОН (0,1 мл) в MeOH (10 мл). Суміш перемішували при 22 °С протягом 12 год., а потім додавали NaBH₃CN (76 мг, 1,2 ммоль) і отриману суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували і гасили водою. Водну суміш екстрагували DCM, об'єднані органічні шари концентрували, а залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (5,5 мг, вихід 3,1 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.42 (brs, 1H) 7.00-7.33 (m, 7H) 6.84 (d, J=7.8 Hz, 1H) 4.21-4.41 (m, 3H) 3.40-3.92 (m, 8H) 3.11-3.20 (m, 3H) 1.91-2.07 (m, 2H) 1.18-1.44 (m, 8H). LCMS (m/z): 438,3 (M+1).

35 Сполука 54

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)нікотинамід

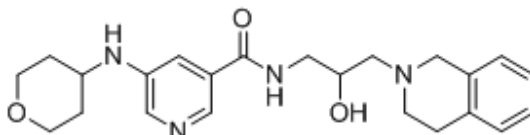


40 Стадія 1. 5-бром-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)нікотинамід



[00440] Розчин 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (326 мг, 1,58 ммоль), 5-бромнікотинової кислоти (300 мг, 1,5 ммоль), HATU (627 мг, 1,65 ммоль) і TEA (181,8 мг, 1,8 ммоль) в DCM (15 мл) перемішували при 22 °C протягом 2 год., після чого реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Об'єднані органічні шари сушили і концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (200 мг, вихід 34 %). LCMS (m/z): 390/392 (M+1/M+2).

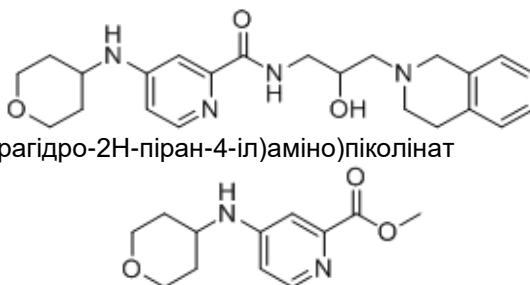
Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)нікотинамід



[00441] До розчину 5-бром-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)нікотинамід (100 мг, 0,26 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-амін (39,4 мг, 0,29 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,02 ммоль), NaOtBu (24 мг, 0,52 ммоль) і BINAP (26 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 6 год. в атмосфері N₂. Суміш концентрували і залишок розчиняли в ЕА, промивали водою, органічний шар збирали, сушили, а залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (25,9 мг, вихід 24 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.41 (dd, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,1 (M+1).

Сполука 55

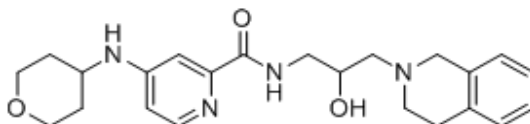
N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піколінамід



Стадія 1: метил 4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піколінат

[00442] Розчин сполуки метил 4-хлорпіколінат (100 мг, 0,59 ммоль), тетрагідро-2H-піран-4-амін гідрохлорид (121 мг, 0,88 ммоль), Cs₂CO₃ (762 мг, 2,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (54 мг, 0,059 ммоль) і XPhos (28 мг, 0,06 ммоль) в толуолі (10 мл) перемішували і нагрівали при 110 °C в атмосфері N₂ протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат промивали ЕА, концентрували у вакуумі і залишок очищали з допомогою препаративної TLC з одержанням бажаного продукту (50 мг, вихід 36,2 %). LCMS (m/z): 237,2 (M+1).

Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піколінамід

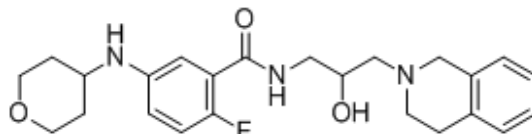


[00443] Розчин сполуки метил 4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піколінат (50 мг, 0,21 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (44 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (2 мл) перемішували при 100 °C в умовах мікрохвильового нагрівання протягом 3 год. Реакційну суміш очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (29,9 мг, вихід 34,4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.95 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.62 (dd, J=2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.07 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.95-2.89

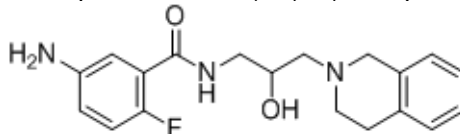
(m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.65 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,1 (M+1).

Сполука 57

5 N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-флюор-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід

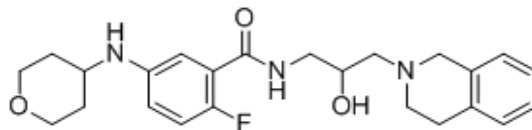


Стадія 1: 5-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-флюорбензамід



10 [00444] Розчин 5-аміно-2-флюорбензойної кислоти (200 мг, 1,29 ммоль) і НАТУ (490 мг, 1,29 ммоль) в DCM (15 мл) перемішували при 17 °С протягом 30 хв. Потім додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-іл)пропан-2-ол (265 мг, 1,29 ммоль) і DIPEA (333 мг, 2,58 ммоль) і отриманий розчин перемішували на 17 °С протягом 16 год. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з отриманням бажаного продукту (372 мг, вихід 84 %).

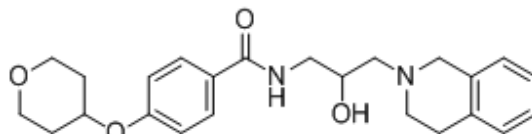
15 Стадія 2: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-флюор-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)бензамід



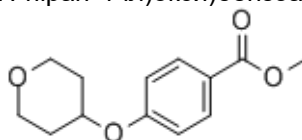
20 [00445] Розчин 5-аміно-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-флюорбензаміду (372 мг, 1,08 ммоль), дигідро-2H-піран-4(3H)-ону (108 мг, 1,08 ммоль) і АсОН (0,05 мл) в MeOH (20 мл) перемішували при 17 °С протягом 2 год. Потім додавали NaBH₃CN (109 мг, 1,63 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 17 °С протягом 4 год. Розчин концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаного продукту (121,5 мг, вихід 17,5 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.16-7.07 (m, 3H), 7.03 (dd, J=2.9, 5.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, J=8.9, 10.7 Hz, 1H), 6.79 (td, J=3.6, 8.8 Hz, 1H), 4.11 (quin, J=6.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.64-3.40 (m, 5H), 2.98-2.81 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.99 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H). LCMS (m/z): 428,2 (M+1).

Сполука 58

25 N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)бензамід

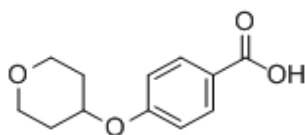


30 Стадія 1: метил 4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)бензоат



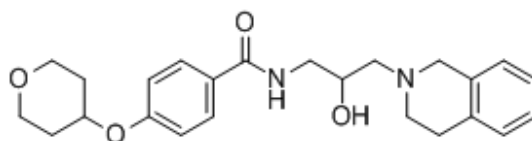
35 [00446] До розчину етил 4-гідроксибензоату (500 мг, 3,0 ммоль), тетрагідро-2H-піран-4-олу (307,3 мг, 3,0 ммоль) і PPh₃ (944 мг, 3,6 ммоль) в THF (15 мл) додавали DEAD (627 мг, 3,6 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівали до 21 °С і перемішували протягом 16 год. Суміш обробляли водою і органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, концентрували і залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії з одержанням бажаної сполуки (320 мг, вихід 45 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.75-6.94 (m, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 4.28 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.83-4.00 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H).

40 Стадія 2: 4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)бензойна кислота



[00447] До розчину метил-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)окси)бензоату (400 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали розчин NaOH (128 мг, 3,2 ммоль) в H₂O (4 мл) при 22 °С. Суміш перемішували при 50 °С протягом 4 год. Суміш концентрували і залишок обробляли водою і екстрагували ЕА. Водний шар обробляли 2Н HCl до pH=3. Потім водний шар екстрагували ЕА. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням бажаного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (350 мг, вихід 98,6 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.64 (tt, J=7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.64 (ddd, J=11.6, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H).

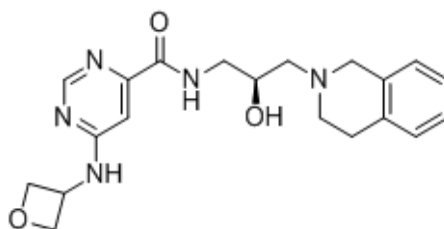
Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)окси)бензамід



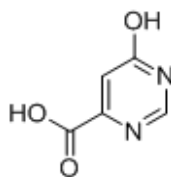
[00448] До розчину 4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)окси)бензойної кислоти (150 мг, 0,67 ммоль) в DMF (4 мл) додавали DIEA (260 мг, 2,01 ммоль), HATU (384 мг, 1,01 ммоль) і 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (170 мг, 0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 16 год. Суміш обробляли водою і екстрагували ЕА. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (206,1 мг, вихід 74,9 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.59-4.74 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 3.86 (brs, 1H), 3.63 (ddd, J=11.7, 8.8, 3.0 Hz, 2H), 3.53 (qd, J=14.0, 5.7 Hz, 3H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H). LCMS (m/z): 411,2 (M+1).

Сполука 166

(S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-6-(оксетан-3-іламіно)піримідин-4-карбоксамід

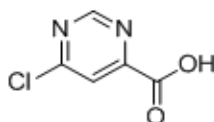


Стадія 1: 6-гідроксипіримідин-4-карбонова кислота



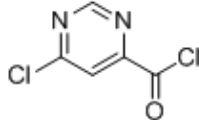
[00449] До розчину натрію (Z)-1,4-діетокси-1,4-діоксобут-2-ен-2-олату (55,0 г, 262 ммоль) в H₂O (500 мл) додавали ацетат формімідаміду (27,3 г, 262 ммоль) і NaOH (10,5 г). Після того, отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год., потім концентрували і потім підкислювали додаванням водної HCl (1Н) до pH=1. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали H₂O і етером з отриманням 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (6,0 г, вихід: 16,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H).

Стадія 2: 6-хлорпіримідин-4-карбонова кислота



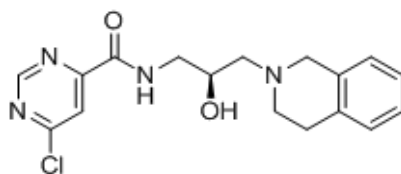
[00450] До розчину 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (6,0 г, 42,8 ммоль) в EtOAc (90 мл) додавали по краплям (COCl)₂ (12 мл) з наступним додаванням кількох крапель DMF. Суміш перемішували при 75 °С протягом 3 год., а потім при 25 °С протягом 16 год. Розчинник випарювали з одержанням неочищеної 6-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (6,3 г, вихід: 92,9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H).

Стадія 3: 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид



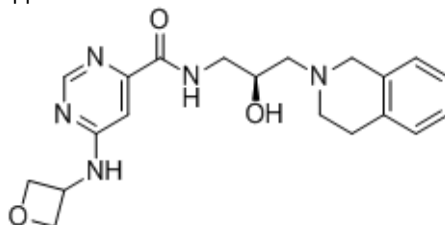
[00451] Краплю DMF додавали до перемішаного розчину 6-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (5,5 г, 34,7 ммоль) і (COCl)₂ (12 мл) в DCM (100 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлориду (6,0 г, вихід: 97,7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Стадія 4: (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксамід



[00452] До перемішаного та охолодженого (0 °С) розчину (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроксіізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (7,15 г, 34,7 ммоль) і Et₃N (14,0 г, 138,8 ммоль) в DCM (100 мл) додавали 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид (5,5 г, 34,7 ммоль). Після того, отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год., після чого LCMS показало завершення реакції. Розчинник випарювали і залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксаміду (7,2 г, вихід: 60 %). LCMS (m/z): 347,0 [M+H]⁺.

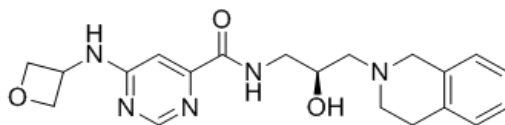
Стадія 5: (S)-N-(3-(3,4-дигідроксіізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-6-(оксетан-3-іламін)піримідин-4-карбоксамід



[00453] До розчину (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксаміду (347 мг, 1 ммоль) в i-PrOH (5 мл) додавали оксетан-3-амін (73,1 мг, 1 ммоль) і DIPEA (129 мг, 1 ммоль). Отриману суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин, після чого LCMS показало завершення реакції. Після випарювання розчинника залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням цільової сполуки (S)-N-(3-(3,4-дигідроксіізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-6-(оксетан-3-іламін)піримідин-4-карбоксамід (62,5 мг, вихід: 16,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 7,02-6,98 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,95 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4,59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,65 (d, J=6.3 Hz, 2H). LCMS (m/z): 384.1 [M+H]⁺.

Сполука 166

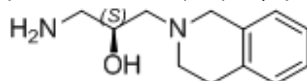
(S)-N-(3-(3,4-дигідроксіізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-6-(оксетан-3-іламін)піримідин-4-карбоксамід



[00454] До розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (400 г, 6 моль) в THF (4000 мл) додавали KF (880 г, 9 моль) і (S)-оксиран-2-ілметил 3-нітробензолсульфонат (856 г, 6.8 моль) при 0 °С. Після завершення додавання, отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год., потім фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням бажаного продукту (400 г,

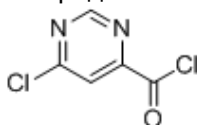
сирого), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Стадія 2: (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



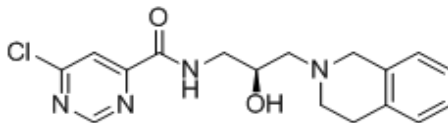
[00455] Розчин (R)-2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (80 г, 0.42 моль) в NH_3/EtOH (10000 мл) герметизували і перемішували при 80 °C протягом 3 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Десять паралельних партій потім об'єднували і залишок очищали на розділювальній колонці з отриманням бажаного продукту (480 г, вихід 55 %), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.17-7.08 (m, 3 H), 7.07-7.02 (m, 1 H), 3.92-3.84 (m, 1 H), 3.77-3.68 (m, 2 H), 2.97-2.90 (m, 2 H), 2.88-2.83 (m, 2 H), 2.82-2.76 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.60-2.55 (m, 2 H). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

Стадія 3: 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид



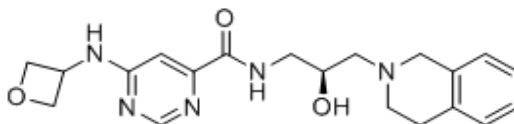
[00456] До перемішуваної суміші 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (25 г, 0,18 моль) в ЕА (300 мл) додавали оксалілхлорид (113 г, 0.89 моль) по краплях. Суміш перемішували при 20 °C протягом 0,5 год., а потім додавали до суміші DMF (2 мл). Отриману суміш потім перемішували при 80 °C протягом 16 годин. Суміш далі концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді чорної твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Шістнадцять партій були проведені паралельно і загальна маса одержаного неочищеного продукту становила 480 г.

Стадія 4: (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксамід



[00457] До перемішуваної суміші (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (30 г, 0.146 моль) і Et_3N (21.6 г 0,21 моль) в DCM (400 мл) додавали 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид (30 г сирого продукту в 200 мл DCM) по краплях при -60 °C протягом 1 год. Після додавання суміш нагрівали повільно до 10 °C, і перемішування продовжували протягом 1 год. Суміш гасили додаванням води і шари розділяли. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (ЕА~DCM: MeOH=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку. Шістнадцять партій були проведені паралельно і загальна маса одержаного неочищеного продукту становила 409 г, вихід: 38 % у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (m/z): 347,2 [M+H]⁺; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8.73 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.12 (q, J=6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.94 (q, J=5.7 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H).

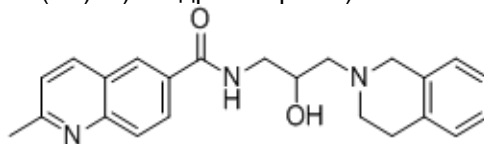
Стадія 5: (S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-6-(оксетан-3-іламіно)піримідин-4-карбоксамід



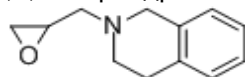
[00458] Суміш (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксаміду (45 г, 129 ммоль) і оксетан-3-аміну (9,5 г, 129 ммоль), Et_3N (15,7 г, 155 ммоль) в i-PrOH (150 мл) перемішували при 60 °C протягом 16 год., після чого LCMS показало завершення реакції. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою флеш-хроматографії (DCM: MeOH=10:1) з отриманням неочищеного продукту. Дев'ять партій були проведені паралельно і одержали об'єднаний неочищений продукт, який потім перекристалізовували з допомогою MeOH/ H_2O з отриманням 101 г (вихід: 22,6 %) продукту у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8.29-8.22 (m, 1 H), 7.17-7.06 (m, 4 H), 7.06-6.99 (m, 1 H), 5.11 (br. s., 1 H), 4.97 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.61 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.09 (quin, J=6.0 Hz, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 3.62-3.45 (m, 2 H), 2.98-2.91 (m, 2 H), 2.91-2.79 (m, 2 H), 2.67 (d, J=6.1 Hz, 2 H); LCMS (m/z): 384,2 [M+H]⁺.

Сполука 84

N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилхінолін-6-карбоксамід

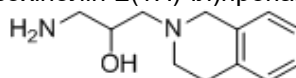


Стадія 1: 2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



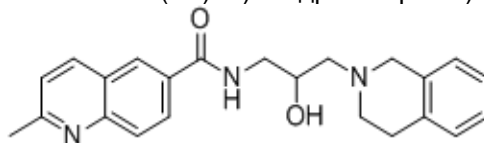
5 [00459] До перемішаного розчину 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (15 г, 0,11 моль) в MeCN (100 мл) при 0 °C додавали K₂CO₃ (30,7 г, 0,23 моль), а потім повільно додавали 2-(бромметил)оксиран (17 г, 0,12 моль) протягом 1 год. Після додавання розчин перемішували при 21 °C протягом 12 год. Отриману тверду речовину видаляли фільтруванням і промивали MeCN і об'єднаний органічний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Цей залишок використовували на наступній стадії без подальшого очищення (17 г, вихід: 78 %). LCMS (m/z): 190,1 (M+1).

Стадія 2: 1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол



15 [00460] NH₃ барботували в перемішуваний і охолоджений (-78 °C) розчин 2-(оксиран-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (17 г, 0,09 моль) в EtOH (300 мл). Після насичення, реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Після того, як LCMS вказувало на завершення реакції, реакційну суміш концентрували і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення (18 г, вихід 96 %). LCMS (m/z): 207,1 (M+1).

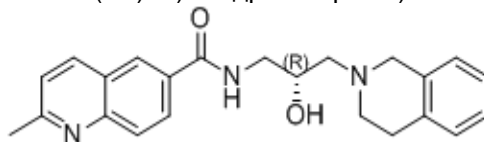
20 Стадія 3: N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилхінолін-6-карбоксамід



25 [00461] До розчину 2-метилхінолін-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,535 ммоль) в DCM (20 мл) додавали HATU (244 мг, 0,642 ммоль) і TEA (162 мг, 1,604 ммоль). Суміш перемішували при 15 °C протягом 30 хвилин, перш ніж додавали 1-аміно-3-(3,4-дигідро-ізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (110 мг, 0,535 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ще 16 год. при 15 °C, після чого LCMS показало завершення реакції. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (106,2 мг, 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.18 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 5H). LCMS (m/z): 376,0 (M+1).

Сполука 219

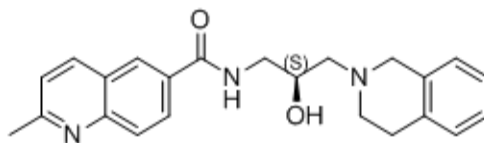
(R)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилхінолін-6-карбоксамід



35 [00462] До розчину 2-метилхінолін-6-карбонової кислоти (200 мг, 1.070 ммоль) в DCM (30 мл), додавали HATU (489 мг, 1,283 ммоль) і TEA (324 мг, 3,208 ммоль). Розчин перемішували при 15 °C протягом 30 хвилин перед додаванням (R)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (264 мг, 1,283 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом ще 16 год. при 15 °C, поки реакція не завершиться за аналізом LCMS. Потім суміш концентрували у вакуумі з отриманням неочищеної речовини, яку очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (118 мг, 29 %). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 4.18 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 2H). LCMS (m/z): 376,1 [M+H]⁺

45 Сполука 221

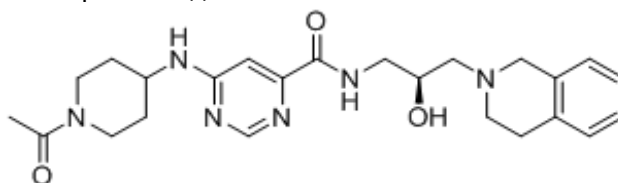
(S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-метилхінолін-6-карбоксамід



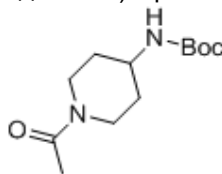
[00463] До розчину 2-метилхінолін-6-карбонової кислоти (1 г, 5,35 ммоль) в DCM (100 мл), додавали HATU (2,44 г, 6,42 ммоль) і TEA (1620 мг, 16,043 ммоль). Розчин перемішували при 15 °С протягом 30 хвилин, перш ніж додавали (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідро-ізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (1,76 г, 8,55 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 16 год. при 15 °С до тих пір, поки аналіз LCMS не показав, що реакція завершена. Потім суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (502,1 мг, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.31 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 4H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.59 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.91 (br. s., 4H), 2.78-2.69 (m, 5H). LCMS (m/z): 376,1 [M+H]⁺.

Сполука 208

(S)-6-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксамід

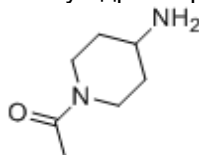


Стадія 1: трет-бутил (1-ацетилпіперидин-4-іл)карбамат



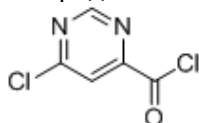
[00464] До розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (200 г, 1 моль) і Et₃N (150 г, 1,5 моль) в DCM (3000 мл) додавали по краплях Ac₂O (102 г, 1 моль) протягом 1 год., а температуру підтримували на 0 °С. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом ще 2 год., після чого дані TLC показали завершення реакції. Розчин гасили додаванням води (1 л). Органічну фазу збирали і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (1 л), сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса сирого продукту становила 670 г. Цей сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. LCMS (m/z): 243,1 (M+1).

Стадія 2: 1-(4-амінопіперидин-1-іл)етанону гідрохлорид



[00465] До розчину трет-бутил (1-ацетилпіперидин-4-іл)карбамату (330 г, 1,36 моль) в MeOH (1000 мл) додавали HCl/MeOH (4M, 300 мл) протягом 30 хв з підтриманням температури на рівні 0 °С. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом ще 2 год. і потім концентрували з отриманням сирого продукту. Дві партії були проведені паралельно і загальна маса неочищеного продукту становила 310 г. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4.35 (dd, J=2.0, 12.0 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 1 H), 3.44-3.30 (m, 1 H), 3.18-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.58 (m, 1 H), 2.06-1.92 (m, 5 H), 1.61-1.31 (m, 2 H); LCMS (m/z): 143,1 (M+1).

Стадія 3: 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид



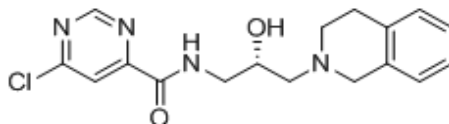
[00466] До перемішуваної суміші 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (300 г, 2,14 моль) в EA (3000 мл), додавали повільно по краплях оксалідихлорид (1356 г, 10,68 моль) з

підтримуванням температури реакційної суміші нижче 30 °С. Після додавання суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хв, а потім додавали до суміші 2 мл DMF. Потім суміш перемішували при 80 °С протягом 16 годин і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді чорної твердої речовини. Три партії були проведені паралельно і загальна

5

маса сирого продукту становила 787 г. Цей сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4: (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксамід



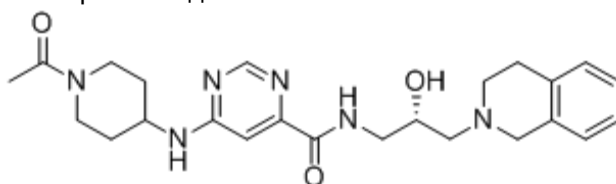
10

[00467] До перемішуваної суміші (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (247 г, 1,20 моль) і TEA (250, 2.5) в DCM (3500 мл) повільно додавали 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид (190 г в 100 мл DCM) при -60 °С протягом 1 год. Після того, суміш залишали нагріватися до 10 °С. Перемішування продовжували протягом 1 год., після чого дані TLC показали, що реакція була завершена. Реакцію гасили додаванням води (1,5 л). Органічну фазу збирали, сушили (Na₂SO₄) і випарювали. Залишок очищали з допомогою флеш-хроматографії (EtOAc~DCM: MeOH=10:1) з отриманням бажаного продукту у вигляді білого-жовтої твердої речовини. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса одержаного неочищеного продукту становила 800 г з виходом 49 %. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8.73 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.17-7.06 (m, 3 H), 7.00 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 4.12 (q, J=6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.64-3.53 (m, 2 H), 2.94 (q, J=5.5 Hz, 2 H), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.78-2.64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

15

20

Стадія 5: (S)-6-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксамід



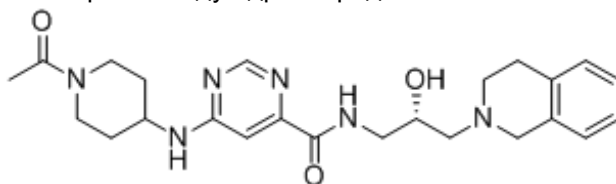
25

[00468] Розчин (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксаміду (190 г, 0,55 ммоль) і 1-(4-амінопіперидин-1-іл)етанону (78 г), Et₃N (100 г, 1 моль) в i-PrOH (2000 мл) перемішували при 60 °С протягом 16 год., після чого LCMS показала завершення перетворення. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою флеш-хроматографії з отриманням сирого продукту. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса сирого продукту становила 482 г. Цей сирий продукт додатково очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (325 г, >98 % чистоти, у вигляді вільної основи). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 8.26 (s, 1H), 7.15-7.02 (m, 5H), 4.46 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 5H), 2.68 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 5H), 1.48-1.42 (m, 2H); LCMS (m/z): 453,3 [M+H]⁺.

30

35

Стадія 6: (S)-6-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксаміду гідрохлорид

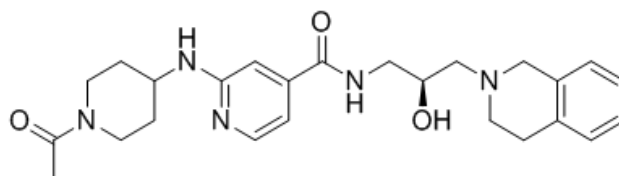


[00469] Вільну основу розчиняли в DCM (100 мл) і додавали по краплях до перемішаного та охолодженого розчину HCl (6N в EtOAc, 1 л) при -30 °С. Перемішування при -30 °С продовжували протягом ще 1 год. і отриманий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали DCM і EtOAc, сушили з отриманням солі HCl цільової сполуки (301,4 г, вихід: 30,2 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8.59 (s, 1 H), 7.30-7.17 (m, 3 H), 7.17-7.07 (m, 2 H), 4.55 (dd, J=6.4, 15.4 Hz, 1 H), 4.43-4.19 (m, 4 H), 3.88 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 3.82-3.72 (m, 1 H), 3.52-3.33 (m, 4 H), 3.31-3.08 (m, 4 H), 2.86 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.11-1.94 (m, 5 H), 1.67-1.40 (m, 2 H); LCMS (m/z): 453,2 [M+H]⁺.

40

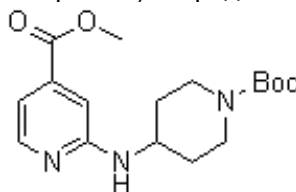
45

Сполука 254



(S)-2-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)ізонікотинамід

Стадія 1: метил 2-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)аміно)ізонікотинат



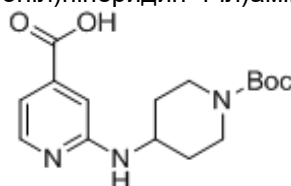
5

[00470] Суміш метил 2-бромізонікотинату (160 г, 0,69 моль) і трет-бутил 4-аміно-піперидин-1-карбоксилату (200 г, 1,0 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 г, 5 % мас.) Xantphos (8 г, 5 % мас.), Cs_2CO_3 (326 г, 1,0 моль) в діоксані (2500 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері N_2 протягом 16 год. Після завершення реакції, суміш концентрували і залишок розчиняли у воді (800 мл) і екстрагували DCM (1000 мл \times 3). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням продукту. Дев'ять партій проводили паралельно і загальна маса одержаного об'єднаного продукту становила 700 г, вихід: 33,4 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.05 (br. s., 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.97 (t, $J=12.0$ Hz, 2 H), 2.11-1.97 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.42-1.35 (m, 2 H). LCMS (m/z): 336,1 (M+1).

10

15

Стадія 2: 2-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)аміно)ізонікотинова кислота

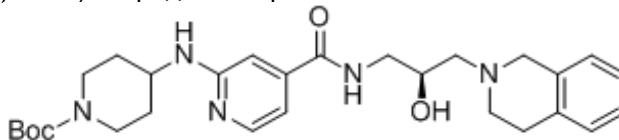


[00471] До розчину метил 2-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)аміно) ізонікотинату (230г, 0,69 моль) в MeOH (1500 мл) додавали водний розчин NaOH (56 г, в 200 мл води) протягом 20 хв при 0 °С. Після того, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. MeOH видаляли при зниженому тиску і водний розчин потім доводили до pH=6 подкисленням шляхом додавання 4Н HCl. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили з отриманням неочищеного продукту. Три партії були проведені паралельно і загальна маса одержаного об'єднаного продукту становила 590 г, вихід: 89,4 %. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 322,2 (M+1).

20

25

Стадія 3: (S)-трет-бутил 4-((4-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат



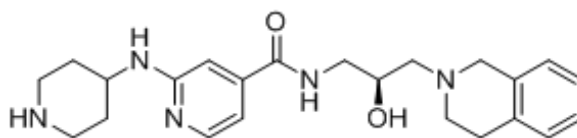
30

[00472] До розчину 2-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)аміно)ізонікотинової кислоти (150 г, 0,47 моль) в DCM (1500 мл) додавали HATU (178 г, 0,47 моль) і TEA (47 г, 0,47 моль) при 20 °С, потім суміш перемішували при цій температурі 2 год. Додавали до розчину (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-ол (113 г, 0,55 моль), і суміш перемішували при 20 °С ще 16 год., після чого ТШХ показувало завершення реакції. Суміш промивали водою (200 мл) і об'єднані органічні фази сушили і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією ($\text{EtOAc} \sim \text{DCM}$: MeOH=10:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтуватого масла. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса одержаного об'єднаного продукту становила 510 г, вихід: 53,2 %. LCMS (m/z): 510,2 [M+H]⁺.

35

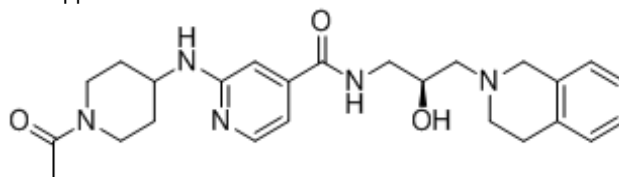
Стадія 4: (S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2-((1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-(піперидин-4-іламіно)ізонікотинамиду гідрохлорид

40



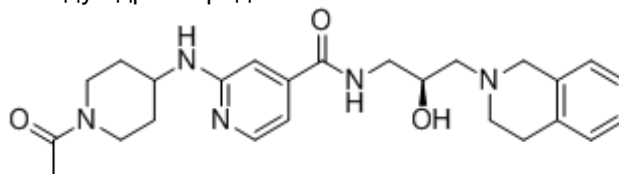
[00473] Суміш (S)-трет-бутил-4-((4-((3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилату (510 г, 1,0 моль) в DCM (1000 мл) повільно по краплях додавали в перемішуваний і охолоджений (-30 °C) розчин HCl (4M в EtOAc, 2000 мл). Після додавання суміш перемішували при -30 °C протягом 30 хв. Отриману тверду речовину потім збирали фільтрацією, промивали DCM і сушили при зниженому тиску з одержанням бажаної сполуки (350 г вихід: 85,4 %, сіль HCl) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (m/z): 410,2 [M+H]⁺.

Стадія 5: (S)-2-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)ізонікотинамід



[00474] До перемішуваної суміші (S)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)-2-(піперидин-4-іламіно)ізонікотинаміду (70 г) і Et₃N (40 г) в ДХМ (2000 мл) додавали по краплях Ac₂O (17 г) протягом 1 год. при 0 °C. Після додавання суміш нагрівали до 20 °C і перемішування продовжували протягом ще 1 год., після чого дані TLC показали, що реакція була завершена. Реакційну суміш промивали водою (500 мл), і органічну фазу сушили і концентрували. Залишок потім очищали флеш-хроматографією (EtOAc~DCM:MeOH=10:1) з отриманням неочищеного продукту. П'ять партій були проведені паралельно і загальна маса одержаного об'єднаного неочищеного продукту становила 400 г. Цей сирий продукт додатково очищали препаративною HPLC з одержанням чистого продукту (310 г, >98 % чистоти, у вигляді вільної основи). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 7.94-7.92 (d, 7.0Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 5H), 2.67 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 5H), 1.44-1.37 (m, 2H); LCMS (m/z): 452,3 [M+H]⁺.

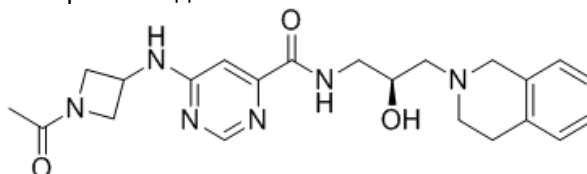
Стадія 6: (S)-2-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)ізонікотинамід гідрохлорид



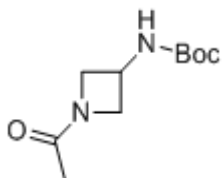
[00475] Вільну онову розчиняли в DCM (100 мл) і додавали по краплях до перемішуваного та охолодженого розчину HCl (6N в EtOAc, 1 л) при -30 °C. Перемішування при -30 °C продовжували протягом ще 1 год. і отриманий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали DCM і EtOAc, сушили з отриманням HCl солі продукту (302,2 г, вихід: 78,0 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8.00 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.36-7.18 (m, 5 H), 4.70 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.60-4.39 (m, 3 H), 4.19 (br. s., 1 H), 4.11 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 1 H), 3.63-3.47 (m, 5 H), 3.43-3.25 (m, 3 H), 3.25-3.11 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22 (t, J=15.2 Hz, 2 H), 1.85-1.61 (m, 2 H); LCMS (m/z): 452,2 [M+H]⁺.

Сполука 284

(S)-6-((1-ацетилазетидин-3-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксамід

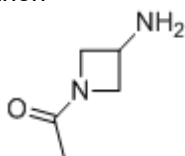


Стадія 1: трет-бутил (1-ацетилазетидин-3-іл)карбамат



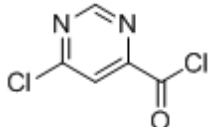
[00476] До розчину трет-бутил азетидин-3-ілкарбамату (100 г, 0,58 моль) і Et₃N (88 г, 0,87 моль) в DCM (1500 мл) додавали по краплях Ac₂O (59,6 г, 0,88 моль) при 0 °С. Потім суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., після чого TLC показувало завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води (1000 мл) і потім перемішували при 20 °С протягом 30 хв. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Сім партій були проведені паралельно і загальна маса одержаного об'єднаного неочищеного продукту становила 530 г. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (m/z): 215,1 (M+1).

Стадія 2: 1-(3-аміноазетидин-1-іл)етанон



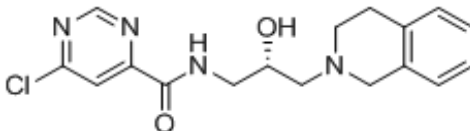
[00477] До розчину трет-бутил (1-ацетилазетидин-3-іл)карбамату (250 г) в MeOH (1000 мл) повільно додавали HCl/MeOH (4М, 300 мл) при температурі 0 °С. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 6 год. Суміш потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді білої твердої речовини. Дві партії були проведені паралельно і загальна маса об'єднаного неочищеного продукту становила 186 г. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.58-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.19 (m, 2 H), 4.19-4.08 (m, 1 H), 3.97 (dd, J=4.2, 11.2 Hz, 1 H), 1.83 (s, 3 H); LCMS (m/z): 115,1 (M+1).

Стадія 3: 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид



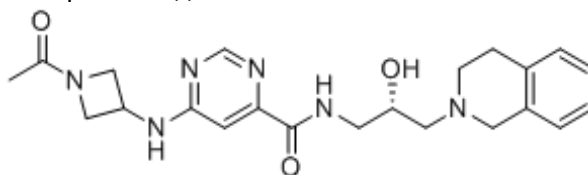
[00478] До перемішуваної суміші 6-гідроксипіримідин-4-карбонової кислоти (75 г, 0.54 моль) в EtOAc (300 мл) додавали повільно по краплях оксалілдіхлорид (226 г, 1,79 моль) з підтриманням температури нижче 30 °С. Після додавання суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хв, а потім додавали до суміші DMF (2 мл). Потім суміш перемішували при 80 °С протягом 16 годин і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді чорної твердої речовини. Шістнадцять партій проводили паралельно і загальна маса об'єднаного неочищеного продукту становила 1035 г. Цей сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4: (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл) піримідин-4-карбоксамід



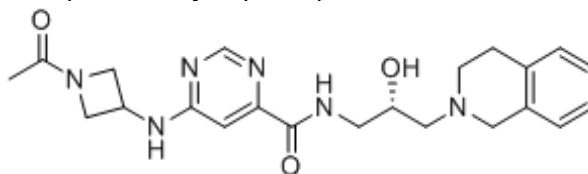
[00479] До перемішуваної суміші (S)-1-аміно-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)пропан-2-олу (300 г, 1.46 моль) і TEA (300 г, 3 моль) в DCM (4 л) повільно додавали 6-хлорпіримідин-4-карбоніл хлорид (250 г в 2 л DCM) при -60 °С протягом 1 год. Після завершення додавання, суміш залишали нагріватися до 10 С. Перемішування продовжували протягом 1 год., після чого дані TLC показали, що реакція була завершена. Реакцію гасили додаванням води (2 л). Органічну фазу збирали, сушили (Na₂SO₄) і випарювали. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (EtOAc~DCM:MeOH 10:1) з отриманням бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса об'єднаного неочищеного продукту становила 970 г, вихід: 49 %. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8.73 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.17-7.06 (m, 3 H), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 4.12 (q, J=6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.64-3.53 (m, 2 H), 2.94 (q, J=5.6 Hz, 2 H), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.78-2.64 (m, 2 H); LCMS (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

Стадія 5: (s)-6-((1-ацетилазетидин-3-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксамід



[00480] До розчину (S)-6-хлор-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксаміду (240 г, 0,69 моль) в i-ProOH (2,5 л) додавали 1-(3-аміноазетидин-1-іл)етанон (120 г) і TEA (100 г). Після того, розчин нагрівали при 60 °С протягом 16 год., після чого LCMS показувало завершення реакції. Суміш концентрували і залишок очищали з допомогою флеш-хроматографії з отриманням неочищеного продукту. Чотири партії були проведені паралельно і загальна маса об'єднаного неочищеного продукту становила 420 г, 90 % чистоти. Цей сирий продукт додатково очищали з допомогою препаративної HPLC з одержанням бажаної сполуки (330 г, >98 % чистоти, у вигляді вільної основи). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 8.27 (s, 1H), 7.12-6.98 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.88 (s, 3H); LCMS (m/z): 425,2 [M+H]⁺.

Стадія 6: (s)-6-((1-ацетилазетидин-3-іл)аміно)-N-(3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-гідроксипропіл)піримідин-4-карбоксаміду гідрохлорид



[00481] Вільну основу розчиняли в DCM (100 мл) і додавали по краплях до перемішаного та охолодженого розчину HCl (6N в EtOAc, 1 л) при -30 °С. Перемішування при -30 °С продовжували протягом ще 1 год. і отриманий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали DCM і EtOAc, сушили з отриманням HCl солі продукту (301 г, вихід: 26 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8.65 (s, 1 H), 7.30-7.19 (m, 4 H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 4.95-4.85 (m, 1 H), 4.63-4.50 (m, 2 H), 4.41-4.28 (m, 3 H), 4.22 (dd, J=4.8, 9.2 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J=4.6, 10.0 Hz, 1 H), 3.77 (dt, J=5.6, 11.3 Hz, 1 H), 3.53-3.35 (m, 4 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.22-3.04 (m, 2 H), 1.87-1.79 (m, 3 H); LCMS (m/z): 425,2 [M+H]⁺.

Умови LC-MS

Метод А (LCMS-B (0-60AB_ELSD_2MIN))

[00482] Експерименти проводили на Agilent 1200 HPLC (з детектором PDA і детектором ELSD) з допомогою мас-спектрометра Agilent 6100 MSD з використанням ESI як джерела іонізації і з використанням колонки Xtimate TM-C18 30*2,1 мм і швидкості потоку 0,8 мл/хв. Час архівування: 2 хв, довжина хвилі: UV220, температура печі: 50 °С. Використовували градієнт розчинників, починаючи з 100 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник А), і 0 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник В), а потім градієнтом до 40 % розчинника А і 60 % розчинника В протягом наступних 0,9 хвилин. Це підтримували протягом 0,6 хвилин перед поверненням до 100 % розчинника протягом наступних 0,5 хвилин. Загальний час виконання складав 2 хв.

Метод В (LCMS-C (10-80_AB))

[00483] Експерименти проводили на SHIMADZU 20A HPLC (з детектором PDA) з допомогою мас-спектрометра SHIMADZU 2010EV MSD з використанням ESI як джерела іонізації і з використанням Xtimate TM-C18 30*2,1 мм колонки і швидкості потоку 1,2 мл/хв. Використовували градієнт розчинників, починаючи з 90 % води, що містила 0,038 % TFA (розчинник А), і 10 % ацетонітрилу, що містив 0,02 % TFA (розчинник В), а потім градієнтом до 20 % розчинника А і 80 % розчинника В протягом наступних 0,9 хвилин. Це підтримували протягом 0,6 хвилин перед поверненням до 90 % розчинника А і 10 % розчинника В протягом наступних 0,5 хвилин. Загальний час виконання складав 2 хв.

Метод С (LCMS-E (5-95AB_220 і 254 нм))

[00484] Експерименти проводили на SHIMADZU 20A HPLC (з детектором PDA) з допомогою мас-спектрометра SHIMADZU 2010EV MSD з використанням ESI як джерела іонізації і з використанням колонки Merk RP-18e 2*25 мм і швидкості потоку 1,5 мл/хв. Використовували градієнт розчинників, починаючи з 95 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник А), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник В), а потім градієнтом до 5 % розчинника А і

95 % розчинника В протягом наступних 0,7 хвилин. Це підтримували протягом 0,4 хвилин перед поверненням до 95 % розчинника А і 5 % розчинника В протягом наступних 0,4 хвилини. Загальний час виконання складав 1,5 хв.

Метод D (LCMS (0-30_AB))

- 5 [00485] Експерименти проводили на SHIMADZU 20A HPLC (з детектором PDA) з допомогою мас-спектрометра SHIMADZU 2010EV MSD з використанням ESI як джерела іонізації і з використанням колонки Xtimate TM-C18 30*2,1 мм і швидкості потоку 1,2 мл/хв. Використовували градієнт розчинників, починаючи з 100 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник А), і 0 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник В), а потім градієнтом до 70 % розчинника А і 30 % розчинника В протягом наступних 0,9 хвилин. Це підтримували протягом 0,6 хвилин перед поверненням до 100 % розчинника протягом наступних 0,5 хвилини. Загальний час виконання складав 2 хв.

Загальні умови HPLC (кислі)

Рухома фаза А: 4л H₂O/1,5 мл TFA; Мобільна фаза В: 4 л ACN/0,75 мл TFA

Колонка: HPLC-D: Innovation C18 UPLC Column 2.1 × 30 мм, 2.6 мкм

HPLC-E: Xtimate C18 2.1*30 мм*3 мкм

HPLC-H: Innovation C18 UPLC Column 2.1 × 30 мм, 2.6 мкм

Температура колонки: 50 °C; Довжина хвилі: 220 нм&254 нм&215 нм

Загальні умови HPLC (основні)

Рухома фаза А: 4л H₂O/2 мл NH₄OH; Мобільна фаза В: Ацетонітрил

Колонка: HPLC-B: XBridge C18 2.1*50 мм, 5 мкм

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2.1*50 мм, 5 мкм

Температура колонки: 30 °C; Довжина хвилі: 220 нм&254 нм&215 нм

Загальні умови BEPX (нейтральні)

Рухома фаза А: H₂O; Мобільна фаза В: Ацетонітрил

Колонка: HPLC-B: XBridge C18 2.1*50 мм, 5 мкм

HPLC-C: Xbridge shield RP18 2.1*50 мм, 5 мкм

Температура колонки: 30 °C; Довжина хвилі: 220 нм&254 нм&215 нм

Метод А (0-30AB_6MIN)

Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

Градієнт: 0 % В до 30 % В за 4,2 хв, утримуючи 30 % В протягом 1 хв, 30 % В до 0 % протягом 0,01 хв, утримуючи 0 % В протягом 1,09 хв, а потім завершення.

Метод В (0-60AB_6MIN)

Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

Градієнт: 0 % В до 30 % В за 4,2 хв, утримуючи 60 % В протягом 1 хв, 60 % В до 0 % В протягом 0,01 хв, утримуючи 0 % В протягом 1,09 хв, а потім завершення.

Метод С (10-80AB_6MIN)

Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

Градієнт: 10 % В до 80 % В за 43,2 хв, утримуючи 80 % В протягом 1 хв, 80 % В до 10 % В протягом 0,01 хв, утримуючи 10 % В протягом 1,09 хв, а потім завершення.

Умови хіральної HPLC:

Метод А (OJ-H):

Колонка: Chiralcel OJ-H 250×4.6 мм внутрішній діаметр, 5 мкм

Рухома фаза: A/B=90/10, А: гексан з 0,1 % DEA, В: Етанол

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв.

Довжина хвилі: 220 нм

Метод В (OD-H):

Колонка: Chiralcel OD-H 250×4.6 мм внутрішній діаметр, 5 мкм

Рухома фаза: A/B=90/10, А: гексан з 0,1 % DEA, В: Етанол

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв.

Довжина хвилі: 220 нм

Метод С (AD-H):

Колонка: Chiralpak AD-H 250×4.6 мм внутрішній діаметр, 5 мкм

Рухома фаза: A/B=90/10, А: гексан з 0,1 % DEA, В: Етанол

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв

Довжина хвилі: 220 нм

Метод D (AS-H):

Колонка: Chiralpak OJ-H 250 × 4,6 мм внутрішній діаметр, 5 мкм

Рухома фаза: A/B=90/10, А: гексан з 0,1 % DEA, В: Етанол

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв

Довжина хвилі: 220 нм

Біологічні аналізи

Біохімічний аналіз PRMT5

[00486] Загальні матеріали. S-аденозилметіонін (SAM), S-аденозилгомоцистеїн (SAH), біцин, KCl, Tween20, диметилсульфоксид (ДМСО), желатин бичачої шкіри (BSG) і розчин трис(2-карбоксіетил)фосфін гідрохлориду (TCEP) були придбані у Sigma-Aldrich з найвищим рівнем можливої чистоти. ³H-SAM був придбаний в American Radiolabeled Chemicals з питомою активністю 80 Ci/ммоль. 384-лункові планшети з покриттям із стрептавідину (Flashplates) були придбані в PerkinElmer.

[00487] Субстрати. Типовий пептид з 1-15 залишків людського гістону H4 синтезували в умовах, подібних до C-кінцевих лінкерів і C-кінцевих амідних блокуючих груп відповідно до засад біохімії 21-го століття. Пептид очищали вискоєфективною рідинною хроматографією високої якості (HPLC) до більш ніж 95 %-ної чистоти і ідентифікували з допомогою рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS). Послідовність була Ac-SGRGKGGKGLKGGA [K-Biot]амід (SEQ ID NO:3.).

[00488] Молекулярна біологія: Повнорозмірний людський PRMT5 (NM_006109.3) клон варіанту транскрипції 1 ампліфікували з бібліотеки кДНК головного мозку, що включає фланкуючу послідовність5', яка кодує FLAG- маркер (MDYKDDDDK) (SEQ ID NO:4), об'єднаний безпосередньо з Ala 2 PRMT5. Повнорозмірний людський MEP50 (NM_024102) клон ампліфікували з людської бібліотеки кДНК насінників, що включає послідовність5', що кодує 6-гістидин тег (MHHHHHH) (SEQ ID NO: 5), об'єднаний безпосередньо з Arg 2 MEP50. Ампліфіковані гени субклонували в pENTR/D/TPB (Life Technologies) і згодом переміщували шляхом рекомбінації Gateway™ attL x attR в вектор бакуловірусної експресії pDEST8 (Life Technologies).

[00489] Експресія білку. Реконбінантний бакуловірус та бакуловірус-інфіковані клітини комарів (BIIIC) були отримані відповідно до комплексу інструкцій Bac-to-Bac (Life Technologies) і Wasilko 2006, відповідно. Надекспресію білку було досягнуто шляхом зараження зростаючої в геометричній прогресії культури клітин *Spodoptera frugiperda* (sF9) в 1.2×10^6 cell/мл з 5000-кратним розведенням BIIIC. Зараження проводили при 27 °C протягом 72 годин, збирали центрифугуванням і зберігали при -80 °C для очищення.

[00490] Очищення білку. Експресований повнорозмірний людський білковий комплекс Flag-PRMT5/6His-MeP50 очищали від клітинної пасти з допомогою агарозафінної хроматографії NiNTA після п'яти годин врівноваження смоли з буфером, що містить 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 25 mM NaCl, 1 mM TCEP і при 4 °C, щоб звести до мінімуму адсорбцію домішок тубуліна смолою. Flag-PRMT5/6His-MeP50 елюювали 300 mM імідазолом в тому ж самому буфері. Чистота відновленого білку становила 87 %. Посилання: Wasilko, D.J. and S.E. Lee: "TIPS: titerless infected-cells preservation and scale-up" Bioprocess J., 5 (2006), pp. 29-32.

[00491] Прогнозована трансляція:

Flag-PRMT5 (SEQ ID NO.:6)

MDYKDDDDKA AMAVGAGGS RVSSGRDLNC VPEIADTLGA VAKQGFDFLC MPVFHPRFKR
EFIQEPAKNR PGPQTRSDLL LSGRDWNTLI VGKLSPWIRP DSKVEKIRRN SEAAMLQELN
FGAYLGLPAF LLPLNQEDNT NLARVLTNHI HTGHHSSMFW MRVPLVAPED LRDDIENAP
TTHTEEYSGE EKTWMWWHNF RTLCDYSKRI AVALEIGADL PSNHVIDRWL GEPIKAAILP
TSIFLTNKKG FVLKSMHQR LIFRLKLEV QFIITGTNHH SEKEFCSYLQ YLEYLSQNRP
PPNAYELFAK GYEDYLQSPL QPLMDNLESQ TYEVFEKDPI KYSQYQQAII KCLLDVPEE
EKDTNVQVLM VLGAGRGLV NASLRAAKQA DRRIKLYAVE KNPNAVVTLE NWQFEWGSQ
VTVVSSDMRE WVAPEKADII VSELLGSFAD NELSPECLDG AQHFLKDDGV SIPGEYTSFL
APISSSKLYN EVRACREKDR DPEAQFEMPY VVRLHNFHQL SAPQPCFTFS HPNRDPMIDN
NRYCTLEFPV EVNTVLHGFA GYFETVLYQD ITLSIRPETH SPGMFSWFPI LFPIKQPITV
REGQTICVRF WRCSNSKVVW YEWAVTAPVC SAIHNPTGRS YTIG L

6His-MEP50 (SEQ ID NO.:7)

MHHHHHHRKE TPPLVPPAA REWNLPNAP ACMERQLEAA RYRSDGALLL GASSLSGRGW
AGSLWLFKDP CAAPNEGFCSS AGVQTEAGVA DLTWVGGERGI LVASDSGAVE LWELDENETL
IVSKFCKYEH DDIIVSTVSVL SSGTQAVSGS KDICKVWDL AQQVVLSSYR AHAAQVTCVA
ASPHKDSVFL SCSNDRILL WDTRCPKPAS QIGCSAPGYL PTSLAWHPQQ SEVFVFGDEN
GTVSLVDTKS TSCVLSSAVH SQCVTGLVFS PHSVPFLASL SEDCSLAVLD SSLSELFERSQ
AHRDFVRDAT WSPLNHSLLT TVGWDHQQVH HVPTEPLPA PGPASVTE

[00492] Загальний порядок проведення аналізу фермента PRMT5/MEP50 на пептидних субстратах. Усі аналізи проводили в буфері, що складався з 20 mM біцину (pH = 7,6), 1 mM TCEP, 0,005 % BSG, і 0,002 % Tween 20, підготовленому на день використання. Проби сполуки

в 100 % DMSO (1 мкл) наносили в поліпропіленові 384-лункові планшети з V-подібним дном (Greiner) з використанням Platemate Plus, оснащеного 384-канальною головкою (Thermo Scientific). DMSO (1 мкл) додавали до колонок 11, 12, 23, 24, ряди A-H для контролю максимального сигналу і 1 мкл SAH, відомий продукт і інгібітор PRMT5/MEP50, додавали в колонки 11, 12, 23, 24, ряди I-P для контролю мінімального сигналу. Коктейль (40 мкл), що містив фермент і пептид PRMT5/MEP50, додавали з допомогою Multidrop Combi (Thermo-Fisher). Сполуки інкубували з PRMT5/MEP50 протягом 30 хв при 25 градусах Цельсія, потім додавали коктейль (10 мкл), що містив ^3H -SAM, щоб ініціювати реакцію (кінцевий об'єм = 51 мкл). Кінцеві концентрації компонентів були наступними: PRMT5/MEP50 - 4 нМ, ^3H -SAM-75 нМ, пептид - 40 нМ, SAH в контрольних лунках мінімального сигналу - 100 мкМ, і концентрація DMSO складала 1 %. Аналізи зупиняли додаванням нерадіоактивного SAM (10 мкл) до кінцевої концентрації 600 мкМ, яку розбавляли ^3H -SAM до рівня, коли його включення в пептидний субстрат більше не виявлялося. 50 мкл реакційного середовища в поліпропіленових 384-лункових планшетах потім переносили в 384-лунковий Flashplate і біотинільованим пептидам давали зв'язатися з поверхнею стрептавидину протягом принаймні 1 год. перед тим, як промивали три рази 0,1 % Tween 20 в машині для миття планшетів Biotek ELx405. Планшети потім читали в планшет-рідері PerkinElmer TopCount для вимірювання кількості ^3H -міченого пептиду, зв'язаного з поверхнею Flashplate, вимірюваної як число розпадів за хвилину (dpm) або, альтернативно, вказаного як імпульсів за хвилину (cpm).

розрахунок % пригнічення

$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$

де dpm = число розпадів за хвилину, cmpd = сигнал в аналізованій лунці, а min і max означають відповідні мінімальні і максимальні сигнали

Чотирьох-параметричне визначення IC_{50}

$$Y = Bottom + \frac{(Top - Bottom)}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{Hill\ Coefficient}\right)}$$

де top (верх) і bottom (низ) зазвичай можуть коливатися, але можуть бути встановлені як 100 або 0 відповідно в 3-параметричному визначенні. Hill Coefficient зазвичай коливається, але також може бути встановлений як 1 в 3-параметричному визначенні. Y означає % пригнічення, а X означає концентрацію сполуки.

Аналіз метилювання Z-138

[00493] Суспензії клітин Z-138 були придбані у ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Середовище RPMI/Glutamax, пеніцилін-стрептоміцин, термоінактивована фетальна бичача сироватка і D-PBS, були придбані в Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США. Блокуючий буфер Odyssey, 800CW козине антикроляче антитіло IgG (H+L), і інфрачервоний сканер Licor Odyssey були придбані у Licor Biosciences, Лінкольн, Небраска, США. Антитіло симетричного ди-метиларгініну було придбане у EMD Millipore, Billerica, Массачусетс, США. 16 % параформальдегід був придбаний у Electron Microscopy Sciences, Гатфілд, PA, США.

[00494] Суспензії клітин Z-138 витримували в середовищі росту (RPMI 1640, доповненому 10 % об/об інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою і 100 одиниць/мл пеніциліну-стрептоміцину) і культивували при 37 °C в атмосфері 5 % CO_2 .

[00495] Обробка клітин, In Cell Western (ICW), для визначення вмісту симетричного ди-метил аргініну і ДНК. Клітини Z-138 висівали в середовищі для аналізу в концентрації 50000 клітин на мл в 384-лунковому клітинному культуральному планшеті з 50 мкл на лунку. Сполуку (100 нл) з 384-лункового вихідного планшету додавали безпосередньо до 384-лункового клітинного планшету. Планшети інкубували при 37 °C, 5 % CO_2 протягом 96 годин. Після чотирьох днів інкубації 40 мкл клітин з інкубованих планшетів додавали до покритих полі-D-лізином 384-лункових культуральних планшетів (BD Biosciences 356697). Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім інкубували при 37 °C, 5 % CO_2 протягом 5 годин. Після інкубації до кожної пластини додавали 40 мкл на лунку 8 % параформальдегіду в PBS (16 % параформальдегід розбавляли до 8 % в PBS) і інкубували протягом 30 хвилин. Планшети переміщали в машину для миття планшетів Biotek 405 і промивали 5 разів 100 мкл промивного буфера на лунку (1X PBS з 0,1 % Triton X-100 (об./об.)). Далі додавали до кожного планшету 30 мкл на лунку блокуючого буфера Odyssey і інкубували 1 годину при кімнатній температурі. Блокуючий буфер видаляли і додавали 20 мкл на лунку первинного антитіла (симетричний ди-

метил аргінін розводили 1:100 в буфері Odyssey з 0,1 % Tween 20 (об./об.) та планшети інкубували протягом ночі (16 годин) при 4 °С. Планшети промивали 5 разів 100 мкл на лунку промивного буфера. Потім додавали 20 мкл на лунку вторинного антитіла (1:200 800CW козиного антикролячого антитіла IgG (H+L), 1:1000 DRAQ5 (Biostatus limited) в буфері Odyssey з 0,1 % Tween 20 (об./об.) і інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети промивали 5 разів 100 мкл на лунку промивного буфера, потім 1 раз з допомогою 100 мкл води на лунку. Планшетам давали висохнути при кімнатній температурі, потім відображали на машині Odyssey Licor, яка вимірює інтегральну інтенсивність при довжинах хвиль 700 нм і 800 нм. Обидва канали 700 і 800 були відскановані.

[00496] Розрахунки: По-перше, визначали співвідношення для кожної лунки наступним чином:

$$\left[\frac{\text{значення симетричного диметил аргініну при 800 нм}}{\text{значення DRAQ5 при 700 нм}} \right]$$

[00497] Кожен планшет включав чотирнадцять контрольних лунок, оброблених тільки DMSO (мінімальне пригнічення), а також чотирнадцять контрольних лунок для максимального пригнічення, оброблених 3 мкМ еталонної сполуки (супутні лунки). Розраховували середні значення співвідношень для кожного контрольного типу і використовували для визначення відсотка пригнічення для кожної досліджуваної лунки в планшеті. Еталонну сполуку послідовно розбавляли трикратно в DMSO для загальних дев'яти концентрацій випробувань, починаючи з 3 мкМ. Визначали відсоток пригнічення і отримували криві IC₅₀ з використанням трьох лунок на концентрацію сполуки.

$$\text{Відсоток пригнічення} = 100 - \left(\frac{(\text{співвід-ня індивід.досліджув.зразка}) - (\text{супут.серед.співвід-ня})}{(\text{співвід-ня мінім.інгіб-ня}) - (\text{супут.серед. співвід-ня})} \right) * 100$$

Аналіз проліферації Z-138

[00498] Суспензії клітин Z-138 були придбані у ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Середовище RPMI/Glutamax, пеніцилін-стрептоміцин, термоінактивована фетальна бичача сироватка, були придбані в Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США. 384-лункові планшети з поліпропілену з V-подібним дном були придбані у Greiner Bio-One, Монро, штат Північна Кароліна, США. Культуральні 384-лункові білі непрозорі планшети були придбані у Perkin Elmer, Вальтам, МА, США. Cell-Titer Glo® був придбаний у Promega Corporation, Madison, WI, США. Планшетний рідер SpectraMax M5 був придбаний у Molecular Devices LLC, Саннівейл, штат Каліфорнія, США.

[00499] Суспензії клітин Z-138 витримували в середовищі росту (RPMI 1640, доповненому 10 % об/об інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою, і культивували при 37 °С в атмосфері 5 % CO₂. В умовах аналізу клітини інкубували в середовищі для аналізу (RPMI 1640, доповненому 10 % об/об інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою і 100 одиниць/мл пеніциліну-стрептоміцину) при 37 °С в атмосфері 5 % CO₂.

[00500] Для оцінки впливу сполук на проліферацію клітинної лінії Z-138, експоненціально зростаючі клітини висівали в 384-лункових білих непрозорих планшетах при щільності 10000 клітин/мл в кінцевому об'ємі 50 мкл досліджуваного середовища. Планшет з вихідною сполукою готували шляхом виконання в трьох примірниках дев'ятиточечних 3-кратних серійних розведень в DMSO, починаючи з 10 мМ (кінцева верхня концентрація сполуки в аналізі становила 20 мкМ і вміст DMSO складав 0,2 %). 100 нл аліквоту сполуки з планшету додавали в її відповідну лунку в клітинному планшеті. Контроль пригнічення 100 % складався з клітин, оброблених 200 нМ кінцевої концентрації стауроспорину і контроль пригнічення 0 % складався з оброблених DMSO клітин. Після додавання сполуки аналітичні планшети інкубували протягом 5 днів при температурі 37 °С, 5 % CO₂, відносна вологість > 90 %. Життєздатність клітин вимірювали кількісним визначенням АТФ, присутньої в культурах клітин, додаючи 35 мкл реагенту Cell Titer Glo® до клітинних планшетів. Люмінесценція була прочитана в мікропланшетному рідері SpectraMax M5. Концентрація сполуки, що пригнічує життєздатність клітин на 50 %, була визначена з використанням 4-параметричних нормованих кривих доза-відповідь.

[00501] Результати для деяких сполук, описаних тут, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати біологічного аналізу

Сполука №	Біохімічна IC ₅₀	ICW EC ₅₀	Проліферація EC ₅₀
1	A	A	C
2	A	A	C
3	A	A	C
4	C	--	--
5	B	B	**
6	C	--	--
7	C	--	--
8	A	A	C
9	A	A	C
10	A	B	C
11	A	C	-
12	B	C	**
13	A	A	B
14	A	B	C
15	A	B	D
16	A	A	B
17	B	B	**
18	B	B	D
19	A	B	D
20	A	A	B
21	B	B	**
22	B	B	**
23	B	B	**
24	A	B	C
25	B	C	**
26	B	B	D
27	C	--	--
28	A	B	D
29	A	B	C
30	A	B	C
31	B	B	D
32	B	B	**
33	C	--	--
34	A	B	D
35	A	B	D
36	A	B	D
37	A	B	**
38	A	B	D
39	B	C	**
40	A	A	C
41	A	A	C
42	B	C	**
43	B	B	C
44	A	--	B
45	A	B	--
46	C	--	--
47	B	B	--
48	B	B	--
49	B	--	--
50	B	--	--
51	B	--	--
52	B	--	--

53	B	--	--
54	A	--	--
55	A	--	--
56	B	--	--
57	B	--	--
58	A	--	--
59	A	A	B
60	B	B	C
61	B	B	--
62	A	B	D
63	A	A	B
64	A	B	C
65	A	A	C
66	A	B	C
67	B	B	D
68	A	A	C
69	B	C	**
71	B	B	C
72	B	C	--
73	A	A	C
74	A	A	B
75	B	B	--
76	B	B	--
77	A	B	C
78	A	A	B
79	A	A	B
80	A	A	B
81	A	B	C
82	A	A	B
83	B	B	--
84	A	A	C
85	B	B	D
86	B	C	--
87	C	--	--
88	B	B	**
89	B	B	**
90	A	B	D
91	A	A	C
92	A	A	C
93	B	C	**
94	A	B	D
95	B	B	C
96	A	A	C
97	A	A	C
98	A	B	C
99	A	A	C
100	A	A	C
101	A	A	D
102	A	A	C
103	A	A	D
104	A	A	C
105	A	A	C
106	A	A	B
107	A	A	B
108	A	A	B
109	A	A	B
110	A	A	C
111	A	B	C

112	B	C	**
113	A	B	D
114	A	B	D
115	A	B	**
116	B	B	**
117	B	B	**
118	A	B	**
119	A	B	C
120	A	B	C
121	A	A	B
122	A	A	B
123	A	B	C
124	A	A	A
125	A	A	B
126	A	A	C
127	A	A	C
128	A	A	C
129	A	A	C
130	A	B	D
131	A	B	C
132	A	B	C
133	A	A	C
134	A	B	D
135	A	A	D
136	A	A	C
137	A	A	C
138	A	B	D
139	A	A	C
140	A	A	C
141	A	A	C
142	A	A	C
143	A	A	C
144	A	A	C
145	A	A	C
146	A	A	C
147	A	B	D
148	B	C	**
149	B	C	**
150	B	B	**
151	B	B	**
152	A	A	B
153	A	A	B
154	A	B	C
155	B	C	**
156	A	B	C
157	B	C	**
158	A	--	**
159	A	B	C
160	A	B	D
161	A	A	C
162	A	A	C
163	A	A	C
164	A	A	C
165	A	B	C
166	A	A	B
167	A	A	B
168	A	A	B
169	A	B	C

170	B	B	**
171	A	B	C
172	A	A	C
173	A	A	C
174	A	A	C
175	A	B	C
176	A	A	C
177	A	A	C
178	A	A	C
179	A	A	C
180	A	B	D
181	A	B	C
182	A	A	C
183	A	A	C
184	A	A	C
185	A	B	C
186	A	A	C
187	A	A	B
188	A	A	A
189	A	A	B
190	A	A	B
191	A	A	B
192	A	A	B
193	A	A	B
194	A	B	C
195	A	B	D
196	A	A	C
197	A	A	B
198	A	A	B
199	A	A	C
200	A	B	D
201	A	B	C
202	A	A	C
203	A	A	B
204	A	A	B
205	A	A	B
206	A	B	C
207	A	A	B
208	A	A	A
209	A	A	D
210	A	A	B
211	A	A	A
212	A	A	B
213	A	A	B
214	A	A	C
215	A	A	A
216	A	A	B
217	A	A	B
218	A	B	D
219	A	B	D
220	A	A	B
221	A	A	B
222	A	B	**
223	A	A	C
224	A	A	B
225	A	A	A
226	A	A	B
227	A	A	B

228	A	A	B
229	A	A	C
230	A	A	B
231	A	A	C
232	B	B	C
233	A	B	C
234	A	A	C
235	A	B	**
236	A	B	C
237	A	A	C
238	A	B	D
239	A	A	C
240	B	B	**
241	A	B	C
242	A	B	C
243	A	B	C
244	A	B	C
245	A	B	D
246	A	B	C
247	A	B	C
248	A	B	C
249	A	B	D
250	A	A	C
251	A	A	C
252	A	B	C
253	A	B	C
254	A	A	A
255	A	A	C
256	A	A	C
257	A	A	C
258	A	B	D
259	A	B	**
260	A	B	**
261	A	A	C
262	A	A	B
263	A	A	C
264	A	A	C
265	A	B	C
266	A	A	B
267	A	A	B
268	A	A	B
269	A	A	C
270	C	--	--
271	A	B	C
272	A	A	C
273	A	B	C
274	A	B	C
275	B	B	C
276	A	B	C
277	A	A	C
278	A	A	B
279	A	A	A
280	A	A	B
281	A	B	D
282	A	A	C
283	A	A	B
284	A	A	A
285	B	B	C

286	A	A	C
287	A	A	B
288	A	A	A
289	A	A	B
290	A	B	D
291	A	A	C
292	A	A	B
293	A	A	A
294	B	B	C
295	A	A	C
296	A	A	B
297	A	A	A
298	A	A	B
299	A	B	D
300	A	A	C
301	A	A	B
302	A	A	A
303	B	B	C
304	A	A	C
305	A	A	B
306	A	A	A
307	A	A	B
308	A	B	D
309	A	A	C
310	A	A	B
311	A	A	A
312	B	B	C
313	A	A	C
314	A	A	D
315	A	A	B
316	A	A	C
317	A	A	B
318	A	B	C
319	A	A	C
320	A	B	C
321	A	A	B
322	A	A	B
323	A	A	B
324	A	A	B
325	A	A	B
326	A	A	B
327	B	B	**
328	C	F	**
329	A	A	B
330	A	A	A
331	A	A	A
332	A	A	A
333	A	A	B
334	A	A	A
335	A	A	A
336	B	B	D
337	A	A	B
338	C	--	--
340	B	B	**
341	A	F	**
342	A	A	C
343	A	A	A
344	B	F	C

345	A	A	B
346	A	A	B
347	A	A	B
348	A	A	B
349	A	A	A
350	A	A	B
351	A	A	B
352	B	A	C
353	A	B	D
354	A	A	C
355	A	A	A
356	B	F	**
357	B	A	C
358	C	B	**
359	A	B	C
360	B	A	C
361	B	A	C
362	B	A	B
363	A	A	C
364	B	B	C
365	A	A	B
366	B	B	**
367	B	B	D
368	A	A	C
369	A	A	C
370	A	A	C
371	A	A	C
372	A	A	B
373	A	A	C
374	A	A	C
375	A	A	B
376	A	A	C
377	A	B	C
378	A	F	**
379	A	A	C
380	A	A	B
381	A	A	C
382	A	A	B
383	A	A	C
384	A	A	C
385	A	A	C
386	A	A	C
387	A	A	B
388	A	A	C
389	A	A	C
390	A	A	C
391	A	A	C
392	A	A	C
393	A	A	A
394	A	A	A
395	A	A	A
396	A	A	C
397	A	A	A
398	A	A	A
399	A	A	C
400	A	F	**
401	A	B	C
402	A	A	C

403	A	F	**
404	A	B	D
405	A	A	B
406	A	A	A
407	A	A	A
408	A	A	A
409	A	A	A
410	A	A	A
411	A	A	B
412	--	A	B
413	A	A	A
414	A	A	A
415	A	A	A
416	A	A	A
417	A	A	A
418	A	A	A
419	A	A	A
420	A	A	C
421	A	A	C
422	A	A	C
423	A	B	D
424	A	A	B
425	A	A	A
429	B	B	D
430	A	B	C
431	A	A	C
432	A	A	C
433	A	A	C
434	A	A	B
435	A	A	B
436	A	A	C
437	A	A	C
438	A	B	C
439	A	B	D
440	A	A	B
441	A	A	A
442	A	A	B
443	A	A	A
444	A	A	B
445	A	A	C
446	A	A	C
447	A	A	C
448	A	F	**
449	A	A	B
450	A	A	B
451	A	A	B
452	A	A	B
453	A	F	**
454	A	--	A
455	A	--	A
456	A	B	B
457	A	A	A
458	A	A	A
459	A	A	A
460	A	A	A
461	A	A	A
462	A	A	A
463	A	A	A

464	A	A	A
465	A	A	B
466	A	B	C
467	A	B	B
468	A	A	A
469	A	A	A
470	A	A	A
471	A	A	A
472	A	A	A
473	B	F	**
474	A	A	B
475	A	A	B
476	A	A	B
477	A	A	A
478	A	A	A
479	A	A	--
480	A	A	B
481	A	B	C
482	A	B	C
483	A	A	C
484	A	A	C
485	A	B	C
486	A	B	C
487	A	B	C
488	A	A	A
489	A	A	A
490	A	A	A
491	A	A	B
492	A	A	C
493	C	F	--
494	A	A	B
495	A	A	B
496	A	A	A
497	A	A	A
498	A	A	A
499	A	A	B
500	A	B	D
501	A	B	C
502	A	B	C
503	A	A	A
504	A	A	A
505	A	A	B
506	A	A	B
507	A	A	B
509	A	A	A
511	A	A	A
513	A	A	B
515	A	A	B
517	A	A	B
519	A	A	B
521	A	A	B
522	A	A	C
523	C	F	G
524	B	B	G
525	A	A	B
526	A	A	B
527	A	A	B
528	A	B	B

529	A	B	B
530	A	A	A
531	A	A	B
532	A	A	B
533	A	A	A
534	B	F	G
535	B	B	G
536	A	A	B
538	C	F	G
540	C	F	G
542	B	B	G
544	A	A	B
545	A	A	C
546	A	A	A
547	A	A	A
548	B	F	G
549	A	B	G
550	A	A	C
551	A	A	A
552	A	A	B
553	A	B	G
554	A	A	B
555	A	B	C
556	A	A	B
557	A	A	A
558	A	A	B
559	A	A	B
560	A	A	B
561	A	A	B
562	A	A	B
563	A	A	B
564	A	A	B
565	A	A	B
566	A	A	A
567	A	A	B
568	A	B	C
569	A	A	B
570	A	A	C
571	A	A	C
572	A	A	B
573	B	B	G
574	A	A	A
575	A	A	G
576	A	A	C
577	A	A	A
578	A	A	A
579	A	A	B
580	A	B	G
581	A	B	G
582	A	A	C
583	A	A	C
584	A	A	C
585	A	A	B
586	A	A	A
587	A	A	A
588	C	F	G
589	A	B	C
590	A	A	B

591	A	A	C
592	A	A	B
593	A	A	B
594	A	A	B
595	A	A	G
596	A	A	C
597	A	A	B
598	A	A	C
599	A	A	C
600	A	A	C
601	A	A	B
602	A	A	B
603	B	F	C
604	A	B	C
605	B	B	G
606	B	B	G
607	C	F	G
608	B	F	G
609	B	F	G
610	A	A	A
611	A	A	A
612	A	A	A
613	A	A	B
614	A	A	A
615	A	A	A
616	A	A	A
617	B	F	G
618	A	A	C
619	A	B	D
620	A	B	D
621	A	C	C
622	A	C	C
623	A	--	D
624	A	A	A
625	B	--	G
626	B	B	C
627	A	A	A
628	A	A	A
629	A	B	C
630	A	B	G
631	A	B	G
632	A	A	B
634	B	F	G
635	A	A	A
636	A	A	A
637	A	A	B
638	A	A	A
639	A	A	C
640	A	A	B
641	A	A	C
642	A	A	B
646	B	B	**
647	C	F	G
648	C	F	G
649	A	A	C
650	A	A	C
651	B	F	G
652	A	B	G

653	A	A	C
654	A	A	C
655	B	B	G
656	B	B	G
657	A	A	G
658	A	A	B
659	A	A	B
660	A	A	B
661	A	A	B
662	A	A	B
663	A	A	B
664	A	A	B
665	A	A	A
666	B	B	G
667	B	A	C
668	A	A	C
669	A	A	B
670	A	A	B
671	A	A	A
672	A	A	A
673	A	A	C
674	A	A	C
675	A	A	B
676	A	A	C
677	A	A	C
678	A	A	B
679	A	A	B
680	*	F	
681	B	B	G
682	A	A	B
683	B	B	G
684	A	A	B
685	A	A	B
686	A	F	G
687	A	A	B
688	A	A	B
689	A	B	G
690	B	B	G
691	A	A	C
692	B	B	G
693	A	A	B
694	A	A	B
695	*	F	--
696	C	B	--
697	C	F	--
698	A	A	C
699	B	--	--
700	--	--	--
701	B	--	--

В таблиці 2 "А" означає IC_{50} або $EC_{50} < 0,100$ мкМ, "В" означає IC_{50} або EC_{50} 0,101 - 1,000 мкМ, "С" означає IC_{50} або EC_{50} 1,001 - 10,000 мкМ, "D" означає IC_{50} або EC_{50} 10,001 - 50 мкМ, і "Е" означає IC_{50} або $EC_{50} > 50$ мкМ, "--" означає відсутність даних, "F" означає IC_{50} або $EC_{50} > 1$ мкМ, "G" означає IC_{50} або $EC_{50} > 5$ мкМ, "*" означає IC_{50} або $EC_{50} > 10$ мкМ, "***" означає IC_{50} або $EC_{50} > 20$ мкМ.

5 Інші варіанти здійснення

[00502] Вищенаведена інформація стосувалася опису деяких необмежуваних варіантів здійснення даного винаходу. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що різні зміни і

модифікації в цьому описі можуть бути здійснені без відступу від суті або обсягу цього винаходу, який визначено у формулі винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Епізайм, Інк.

Данкан Кеннет В.

Чес ворт Річард

Боріак-Шодін Пола Е.

Манчгоф Майкл Д.

Цзінь Лей

<120> ТЕТРАГІДРО- ТА ДИГІДРО-ІЗОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ PRMT5 ТА ЇХ
ЗАСТОСУВАННЯ

<130> E0501.70002WO00

<140> PCT/US2013/077235

<141> 2013-12-20

<150> US 61/790,525

<151> 2013-03-15

<150> US 61/745,485

<151> 2012-12-21

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 637

<212> PRT

<213> Людина

<400> 1

Met Ala Ala Met Ala Val Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Val Ser Ser

1

5

10

15

Gly Arg Asp Leu Asn Cys Val Pro Glu Ile Ala Asp Thr Leu Gly Ala
 20 25 30
 Val Ala Lys Gln Gly Phe Asp Phe Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro
 35 40 45
 Arg Phe Lys Arg Glu Phe Ile Gln Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly
 50 55 60
 Pro Gln Thr Arg Ser Asp Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Ile Val Gly Lys Leu Ser Pro Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val
 85 90 95
 Glu Lys Ile Arg Arg Asn Ser Glu Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn
 100 105 110
 Phe Gly Ala Tyr Leu Gly Leu Pro Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln
 115 120 125
 Glu Asp Asn Thr Asn Leu Ala Arg Val Leu Thr Asn His Ile His Thr
 130 135 140
 Gly His His Ser Ser Met Phe Trp Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro
 145 150 155 160
 Glu Asp Leu Arg Asp Asp Ile Ile Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr
 165 170 175
 Glu Glu Tyr Ser Gly Glu Glu Lys Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe
 180 185 190
 Arg Thr Leu Cys Asp Tyr Ser Lys Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile

195	200	205
Gly Ala Asp Leu Pro Ser Asn His Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu		
210	215	220
Pro Ile Lys Ala Ala Ile Leu Pro Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys		
225	230	235
Lys Gly Phe Pro Val Leu Ser Lys Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg		
245	250	255
Leu Leu Lys Leu Glu Val Gln Phe Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His		
260	265	270
Ser Glu Lys Glu Phe Cys Ser Tyr Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser		
275	280	285
Gln Asn Arg Pro Pro Pro Asn Ala Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr		
290	295	300
Glu Asp Tyr Leu Gln Ser Pro Leu Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu		
305	310	315
Ser Gln Thr Tyr Glu Val Phe Glu Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln		
325	330	335
Tyr Gln Gln Ala Ile Tyr Lys Cys Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu		
340	345	350
Glu Lys Asp Thr Asn Val Gln Val Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg		
355	360	365
Gly Pro Leu Val Asn Ala Ser Leu Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg		
370	375	380
Arg Ile Lys Leu Tyr Ala Val Glu Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr		

385	390	395	400
Leu Glu Asn Trp Gln Phe Glu Glu Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val			
	405	410	415
Ser Ser Asp Met Arg Glu Trp Val Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile			
	420	425	430
Val Ser Glu Leu Leu Gly Ser Phe Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu			
	435	440	445
Cys Leu Asp Gly Ala Gln His Phe Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile			
	450	455	460
Pro Gly Glu Tyr Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu			
465	470	475	480
Tyr Asn Glu Val Arg Ala Cys Arg Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala			
	485	490	495
Gln Phe Glu Met Pro Tyr Val Val Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu			
	500	505	510
Ser Ala Pro Gln Pro Cys Phe Thr Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro			
	515	520	525
Met Ile Asp Asn Asn Arg Tyr Cys Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val			
	530	535	540
Asn Thr Val Leu His Gly Phe Ala Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr			
545	550	555	560
Gln Asp Ile Thr Leu Ser Ile Arg Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met			
	565	570	575
Phe Ser Trp Phe Pro Ile Leu Phe Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val			

580 585 590
 Arg Glu Gly Gln Thr Ile Cys Val Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser
 595 600 605

Lys Lys Val Trp Tyr Glu Trp Ala Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala
 610 615 620

Ile His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Tyr Thr Ile Gly Leu
 625 630 635

<210> 2

<211> 620

<212> PRT

<213> Людина

<400> 2

Met Arg Gly Pro Asn Ser Gly Thr Glu Lys Gly Arg Leu Val Ile Pro
 1 5 10 15

Glu Lys Gln Gly Phe Asp Phe Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro Arg
 20 25 30

Phe Lys Arg Glu Phe Ile Gln Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly Pro
 35 40 45

Gln Thr Arg Ser Asp Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr Leu
 50 55 60

Ile Val Gly Lys Leu Ser Pro Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val Glu
 65 70 75 80

Lys Ile Arg Arg Asn Ser Glu Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn Phe
 85 90 95

Gly Ala Tyr Leu Gly Leu Pro Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln Glu
100 105 110

Asp Asn Thr Asn Leu Ala Arg Val Leu Thr Asn His Ile His Thr Gly
115 120 125

His His Ser Ser Met Phe Trp Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro Glu
130 135 140

Asp Leu Arg Asp Asp Ile Ile Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr Glu
145 150 155 160

Glu Tyr Ser Gly Glu Glu Lys Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe Arg
165 170 175

Thr Leu Cys Asp Tyr Ser Lys Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile Gly
180 185 190

Ala Asp Leu Pro Ser Asn His Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu Pro
195 200 205

Ile Lys Ala Ala Ile Leu Pro Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys Lys
210 215 220

Gly Phe Pro Val Leu Ser Lys Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg Leu
225 230 235 240

Leu Lys Leu Glu Val Gln Phe Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His Ser
245 250 255

Glu Lys Glu Phe Cys Ser Tyr Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser Gln
260 265 270

Asn Arg Pro Pro Pro Asn Ala Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr Glu
275 280 285

Asp Tyr Leu Gln Ser Pro Leu Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu Ser
290 295 300

Gln Thr Tyr Glu Val Phe Glu Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln Tyr
305 310 315 320

Gln Gln Ala Ile Tyr Lys Cys Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu Glu
325 330 335

Lys Asp Thr Asn Val Gln Val Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg Gly
340 345 350

Pro Leu Val Asn Ala Ser Leu Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg Arg
355 360 365

Ile Lys Leu Tyr Ala Val Glu Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr Leu
370 375 380

Glu Asn Trp Gln Phe Glu Glu Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val Ser
385 390 395 400

Ser Asp Met Arg Glu Trp Val Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile Val
405 410 415

Ser Glu Leu Leu Gly Ser Phe Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu Cys
420 425 430

Leu Asp Gly Ala Gln His Phe Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile Pro
435 440 445

Gly Glu Tyr Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu Tyr
450 455 460

Asn Glu Val Arg Ala Cys Arg Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala Gln
465 470 475 480

Phe Glu Met Pro Tyr Val Val Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu Ser
485 490 495

Ala Pro Gln Pro Cys Phe Thr Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro Met
500 505 510

Ile Asp Asn Asn Arg Tyr Cys Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val Asn
515 520 525

Thr Val Leu His Gly Phe Ala Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr Gln
530 535 540

Asp Ile Thr Leu Ser Ile Arg Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met Phe
545 550 555 560

Ser Trp Phe Pro Ile Leu Phe Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val Arg
565 570 575

Glu Gly Gln Thr Ile Cys Val Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser Lys
580 585 590

Lys Val Trp Tyr Glu Trp Ala Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala Ile
595 600 605

His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Tyr Thr Ile Gly Leu
610 615 620

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпептид

<400> 3

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпептид

<400> 4

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпептид

<400> 5

Met His His His His His His
 1 5

<210> 6

<211> 645

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпептид

<400> 6

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala Met Ala Val Gly Gly

1 5 10 15

Ala Gly Gly Ser Arg Val Ser Ser Gly Arg Asp Leu Asn Cys Val Pro

20 25 30

Glu Ile Ala Asp Thr Leu Gly Ala Val Ala Lys Gln Gly Phe Asp Phe

35 40 45

Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro Arg Phe Lys Arg Glu Phe Ile Gln

50 55 60

Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly Pro Gln Thr Arg Ser Asp Leu Leu

65 70 75 80

Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr Leu Ile Val Gly Lys Leu Ser Pro

85 90 95

Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val Glu Lys Ile Arg Arg Asn Ser Glu

100 105 110

Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn Phe Gly Ala Tyr Leu Gly Leu Pro

115 120 125

Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln Glu Asp Asn Thr Asn Leu Ala Arg

130 135 140

Val Leu Thr Asn His Ile His Thr Gly His His Ser Ser Met Phe Trp

145 150 155 160

Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro Glu Asp Leu Arg Asp Asp Ile Ile

165 170 175

Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr Glu Glu Tyr Ser Gly Glu Glu Lys
180 185 190

Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe Arg Thr Leu Cys Asp Tyr Ser Lys
195 200 205

Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile Gly Ala Asp Leu Pro Ser Asn His
210 215 220

Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu Pro Ile Lys Ala Ala Ile Leu Pro
225 230 235 240

Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys Lys Gly Phe Pro Val Leu Ser Lys
245 250 255

Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg Leu Leu Lys Leu Glu Val Gln Phe
260 265 270

Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His Ser Glu Lys Glu Phe Cys Ser Tyr
275 280 285

Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser Gln Asn Arg Pro Pro Pro Asn Ala
290 295 300

Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr Glu Asp Tyr Leu Gln Ser Pro Leu
305 310 315 320

Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu Ser Gln Thr Tyr Glu Val Phe Glu
325 330 335

Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln Tyr Gln Gln Ala Ile Tyr Lys Cys
340 345 350

Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu Glu Lys Asp Thr Asn Val Gln Val
355 360 365

Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg Gly Pro Leu Val Asn Ala Ser Leu
370 375 380

Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg Arg Ile Lys Leu Tyr Ala Val Glu
385 390 395 400

Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr Leu Glu Asn Trp Gln Phe Glu Glu
405 410 415

Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val Ser Ser Asp Met Arg Glu Trp Val
420 425 430

Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile Val Ser Glu Leu Leu Gly Ser Phe
435 440 445

Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu Cys Leu Asp Gly Ala Gln His Phe
450 455 460

Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile Pro Gly Glu Tyr Thr Ser Phe Leu
465 470 475 480

Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu Tyr Asn Glu Val Arg Ala Cys Arg
485 490 495

Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala Gln Phe Glu Met Pro Tyr Val Val
500 505 510

Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu Ser Ala Pro Gln Pro Cys Phe Thr
515 520 525

Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro Met Ile Asp Asn Asn Arg Tyr Cys
530 535 540

Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val Asn Thr Val Leu His Gly Phe Ala
545 550 555 560

Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr Gln Asp Ile Thr Leu Ser Ile Arg
565 570 575

Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met Phe Ser Trp Phe Pro Ile Leu Phe
580 585 590

Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val Arg Glu Gly Gln Thr Ile Cys Val
595 600 605

Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser Lys Lys Val Trp Tyr Glu Trp Ala
610 615 620

Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala Ile His Asn Pro Thr Gly Arg Ser
625 630 635 640

Tyr Thr Ile Gly Leu
645

<210> 7

<211> 348

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний поліпептид

<400> 7

Met His His His His His His Arg Lys Glu Thr Pro Pro Pro Leu Val
1 5 10 15

Pro Pro Ala Ala Arg Glu Trp Asn Leu Pro Pro Asn Ala Pro Ala Cys
20 25 30

Met Glu Arg Gln Leu Glu Ala Ala Arg Tyr Arg Ser Asp Gly Ala Leu

35	40	45
Leu Leu Gly Ala Ser Ser Leu Ser Gly Arg Cys Trp Ala Gly Ser Leu		
50	55	60
Trp Leu Phe Lys Asp Pro Cys Ala Ala Pro Asn Glu Gly Phe Cys Ser		
65	70	75
		80
Ala Gly Val Gln Thr Glu Ala Gly Val Ala Asp Leu Thr Trp Val Gly		
85	90	95
Glu Arg Gly Ile Leu Val Ala Ser Asp Ser Gly Ala Val Glu Leu Trp		
100	105	110
Glu Leu Asp Glu Asn Glu Thr Leu Ile Val Ser Lys Phe Cys Lys Tyr		
115	120	125
Glu His Asp Asp Ile Val Ser Thr Val Ser Val Leu Ser Ser Gly Thr		
130	135	140
Gln Ala Val Ser Gly Ser Lys Asp Ile Cys Ile Lys Val Trp Asp Leu		
145	150	155
		160
Ala Gln Gln Val Val Leu Ser Ser Tyr Arg Ala His Ala Ala Gln Val		
165	170	175
Thr Cys Val Ala Ala Ser Pro His Lys Asp Ser Val Phe Leu Ser Cys		
180	185	190
Ser Glu Asp Asn Arg Ile Leu Leu Trp Asp Thr Arg Cys Pro Lys Pro		
195	200	205
Ala Ser Gln Ile Gly Cys Ser Ala Pro Gly Tyr Leu Pro Thr Ser Leu		
210	215	220
Ala Trp His Pro Gln Gln Ser Glu Val Phe Val Phe Gly Asp Glu Asn		

225 230 235 240

Gly Thr Val Ser Leu Val Asp Thr Lys Ser Thr Ser Cys Val Leu Ser
245 250 255

Ser Ala Val His Ser Gln Cys Val Thr Gly Leu Val Phe Ser Pro His
260 265 270

Ser Val Pro Phe Leu Ala Ser Leu Ser Glu Asp Cys Ser Leu Ala Val
275 280 285

Leu Asp Ser Ser Leu Ser Glu Leu Phe Arg Ser Gln Ala His Arg Asp
290 295 300

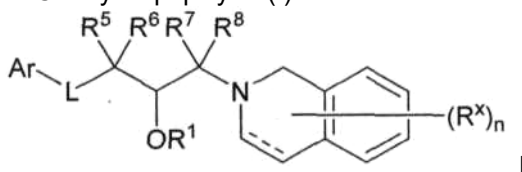
Phe Val Arg Asp Ala Thr Trp Ser Pro Leu Asn His Ser Leu Leu Thr
305 310 315 320

Thr Val Gly Trp Asp His Gln Val Val His His Val Val Pro Thr Glu
325 330 335

Pro Leu Pro Ala Pro Gly Pro Ala Ser Val Thr Glu
340 345

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

----- - одинарний або подвійний зв'язок;

R¹ - гідроген, R^z або -C(O)R^z, де R^z - необов'язково заміщений C₁₋₆-алкіл;

L - -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O- або -OC(O)N(R)-;

кожен R незалежно - гідроген або необов'язково заміщена C_{1-6} аліфатична група;

Ag - моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, оксигену і сульфуру, де Ag є заміщеним 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^y, як дозволяє валентність; або

кожен R^y незалежно вибрано з групи, що складається з галогену, -CN, -NO₂, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(O)OR^A, -C(OSR^A), -C(O)N(R^B)₂, -C(O)N(R^B)N(R^B)₂, -OC(O)R^A, -OC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)R^A, -NR^BC(O)N(R^B)₂, -NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)₂, -NR^BC(O)OR^A, -SC(O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NNR^B)R^A, -C(=NOR^A)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(O)R^A, -OS(O)₂R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A або -SO₂N(R^B)₂;

- кожен R^A незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу;
- кожен R^B незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, або дві групи R^B , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце;
- R^5, R^6, R^7 і R^8 незалежно - гідроген, галоген або необов'язково заміщена аліфатична група;
- кожен R^x незалежно вибрано з групи, що складається з галогену, $-CN$, необов'язково заміщеної аліфатичної групи, $-OR'$ і $-N(R'')_2$;
- R' - гідроген або необов'язково заміщена аліфатична група;
- кожен R'' незалежно - гідроген або необов'язково заміщена аліфатична група, або два R'' , взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють гетероциклічне кільце; і
- $n - 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ або 10 , як дозволяє валентність;
- де, якщо не вказано інше,
- "гетероциклі" або "гетероциклічний" стосується радикала з 3-10-членною неароматичною кільцевою системою, яка має атоми карбону в кільці і 1-4 гетероатоми в кільці, де кожен гетероатом незалежно вибрано з нітрогену, кисню і сульфуру;
- "карбоциклі" або "карбоциклічний" стосується радикала з неароматичною циклічною вуглеводневою групою, що має 3-10 атомів карбону в кільці і не має гетероатомів в неароматичній кільцевій системі;
- "арил" стосується радикала з моноциклічною або поліциклічною ароматичною кільцевою системою, яка має 6-14 атомів карбону в кільці і не має гетероатомів в ароматичній кільцевій системі; і
- "гетероарил" стосується радикала з 5-10-членною моноциклічною або біциклічною $4n+2$ ароматичною кільцевою системою, яка має атоми карбону в кільці і 1-4 гетероатоми в кільці в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом незалежно вибрано з нітрогену, кисню і сульфуру; де
- необов'язкові замісники для атома карбону вибирають з групи, що містить галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ; або два гемінальні атоми гідрогену на атомі карбону замінено групою $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ або $=NOR^{cc}$;
- необов'язкові замісники для атома нітрогену вибирають з групи, що містить гідроген, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc} , приєднані до атома нітрогену, з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;
- в кожному випадку R^{aa} , незалежно, вибраний з C_{1-10} алкілу, C_{1-10} пергалогеналкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{aa} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;
- в кожному випадку R^{bb} є незалежно вибраним з гідрогену, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-10} карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} арил і 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{bb} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀пергалогеналкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C₆₋₁₄арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{bb} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де

кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};

в кожному випадку R^{cc} є незалежно вибраним з гідрогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀пергалогеналкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклу, C₆₋₁₄арилу і 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{cc} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де

кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd};

в кожному випадку R^{dd} є незалежно вибраним з галогену, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆пергалогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, де

кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg}; або два гемінальні замісники R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням =O або =S;

в кожному випадку R^{ee} є незалежно вибраним з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆пергалогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C₆₋₁₀арилу, 3-10-членного гетероарилу, де

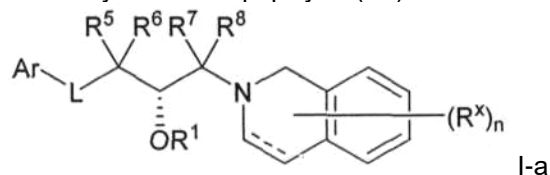
кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg};

в кожному випадку R^{ff} є незалежно вибраним з гідрогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆пергалогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₁₀карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, або дві групи R^{ff} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклільного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де

кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg};

в кожному випадку R^{gg} є незалежно галогеном, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆алкіл, -ON(C₁₋₆алкіл)₂, -N(C₁₋₆алкіл)₂, -N(C₁₋₆алкіл)₃X⁻, -NH(C₁₋₆алкіл)₂X⁻, -NH₂(C₁₋₆алкіл)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆алкіл)(C₁₋₆алкіл), -N(OH)(C₁₋₆алкіл), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆алкілом, -SS(C₁₋₆алкіл), -C(=O)(C₁₋₆алкіл), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆алкіл), -OC(=O)(C₁₋₆алкіл), -OCO₂(C₁₋₆алкіл), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆алкіл)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆алкіл), -NHC(=O)(C₁₋₆алкіл), -N(C₁₋₆алкіл)C(=O)(C₁₋₆алкіл), -NHCO₂(C₁₋₆алкіл), -NHC(=O)N(C₁₋₆алкіл)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆алкіл), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆алкіл), -OC(=NH)(C₁₋₆алкіл), -OC(=NH)OC₁₋₆алкілом, -C(=NH)N(C₁₋₆алкіл)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆алкіл), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆алкіл)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆алкіл), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆алкіл)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(C₁₋₆алкіл), -SO₂N(C₁₋₆алкіл)₂, -SO₂NH(C₁₋₆алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆алкілом, -SO₂OC₁₋₆алкілом, -OSO₂C₁₋₆алкілом, -SOC₁₋₆алкілом, -Si(C₁₋₆алкіл)₃, -OSi(C₁₋₆алкіл)₃, -C(=S)N(C₁₋₆алкіл)₂, C(=S)NH(C₁₋₆алкіл), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆алкіл), -C(=S)SC₁₋₆алкілом, -SC(=S)S₁₋₆алкілом, -P(=O)₂(C₁₋₆алкіл), -P(=O)(C₁₋₆алкіл)₂, -OP(=O)(C₁₋₆алкіл)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆алкіл)₂, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆пергалогеналкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, C₃₋₁₀карбоциклілом, C₆₋₁₀арилом, 3-10-членним гетероциклілом, 5-10-членним гетероарилом, або два гемінальні замісники R^{gg} можуть бути з'єднані з утворенням =O або =S; де X⁻ є протиіоном.

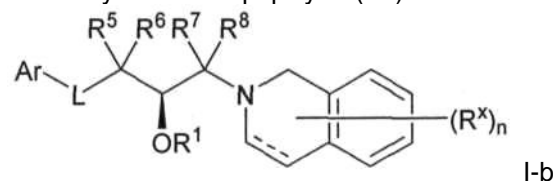
2. Сполука за п. 1 формули (I-a)



I-a

або її фармацевтично прийнятна сіль.

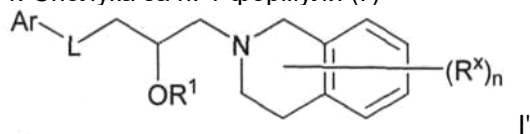
3. Сполука за п. 1 формули (I-b)



I-b

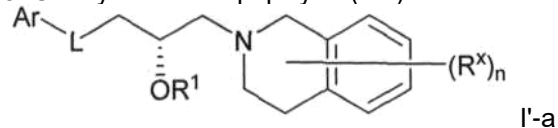
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1 формули (I')



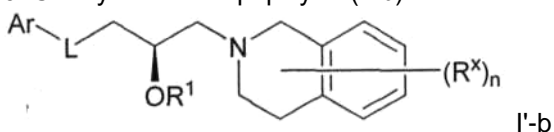
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4 формули (I'-a)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 4 формули (I'-b)



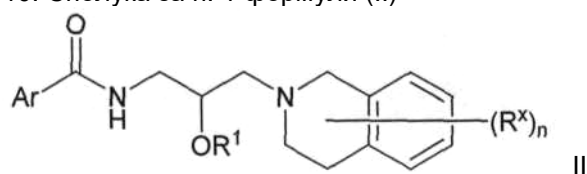
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій L - -C(O)N(R)-.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій L - -NHC(O)NH-.

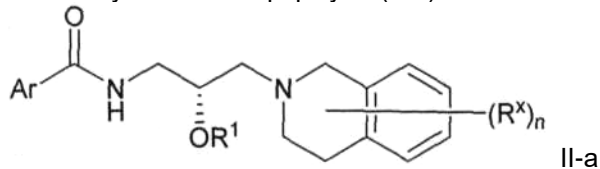
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій L - -OC(O)NH-.

10. Сполука за п. 1 формули (II)



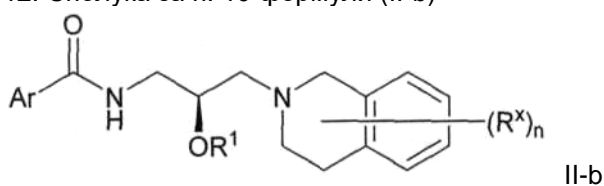
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 10 формули (II-a)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

20 12. Сполука за п. 10 формули (II-b)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, в якій R¹ - гідроген.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій n - 0.

25 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій n - 1.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій n - 2.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, в якій Ar - феніл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, в якій Ar - гетероарил.

30 19. Сполука за п. 18, в якій Ar - 5-6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно
вибрані з нітрогену, кисню та сульфуру.

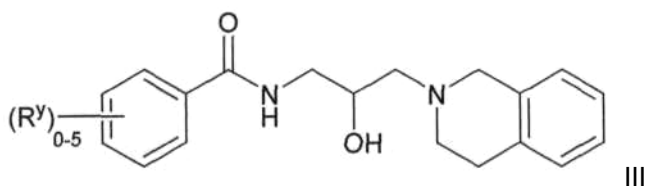
20. Сполука за п. 19, в якій Ar - піридил.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, в якій Ar є незаміщеним.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, в якій Ar є заміщеним 1 або 2 групами R^y.

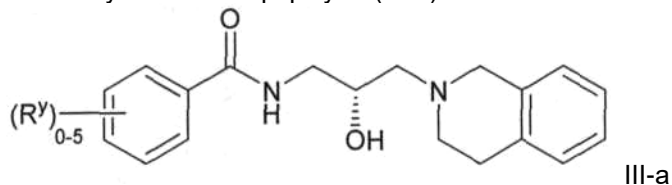
23. Сполука за п. 22, в якій Ar є заміщеним однією групою R^y.

35 24. Сполука за п. 1 формули (III)



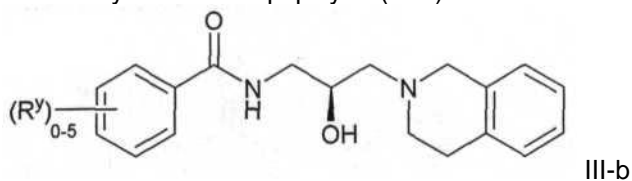
або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука за п. 24 формули (III-a)



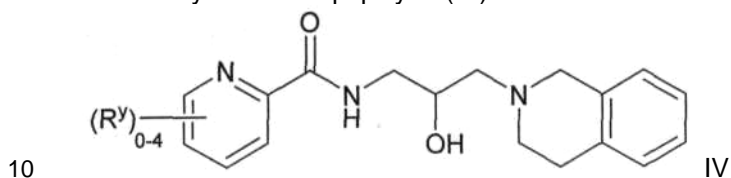
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука за п. 24 формули (III-b)



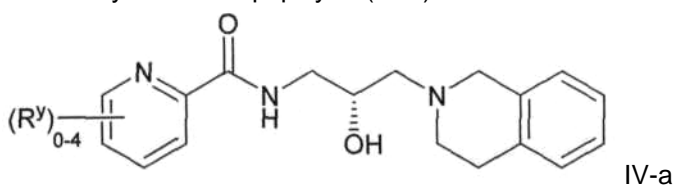
або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука за п. 1 формули (IV)



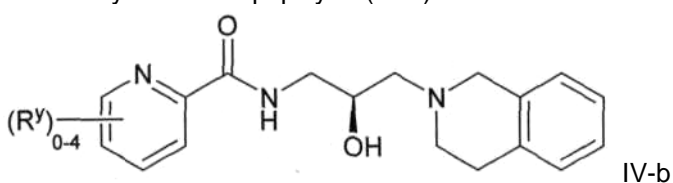
або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Сполука за п. 1 формули (IV-a)



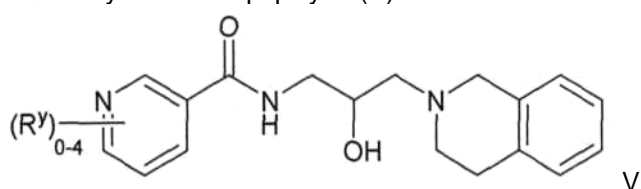
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 29. Сполука за п. 1 формули (IV-b)



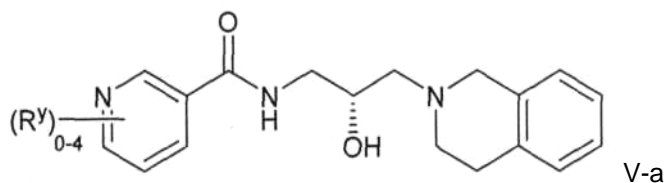
або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука за п. 1 формули (V):



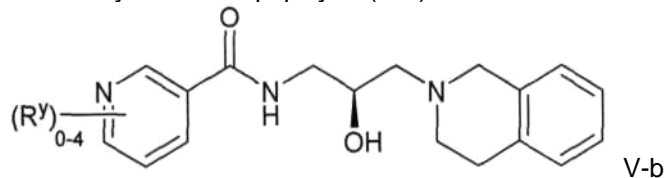
20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за п. 1 формули (V-a)



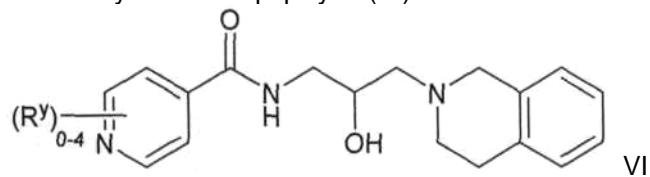
або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 1 формули (V-b)



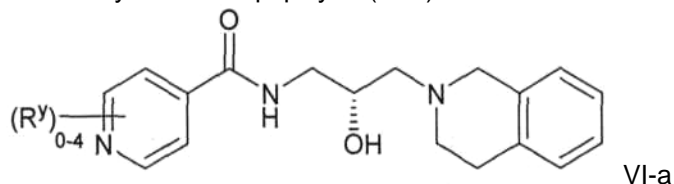
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за п. 1 формули (VI)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

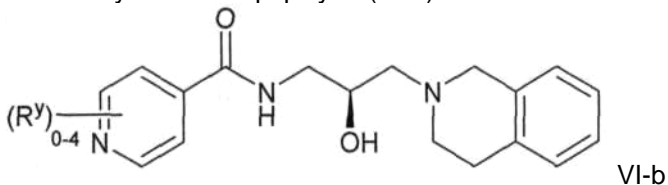
34. Сполука за п. 1 формули (VI-a)



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

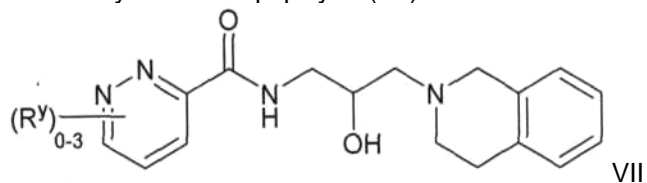
35. Сполука за п. 1 формули (VI-b)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

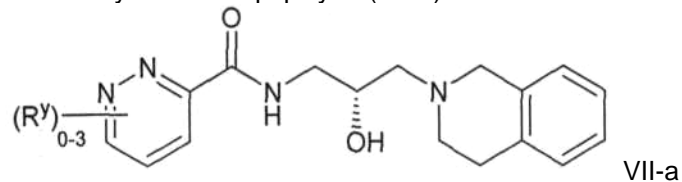
15

36. Сполука за п. 1 формули (VII)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

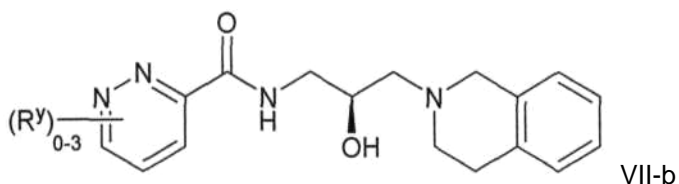
37. Сполука за п. 1 формули (VII-a)



20

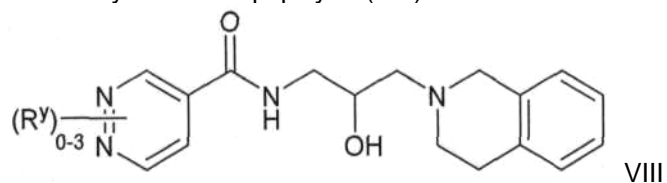
або її фармацевтично прийнятна сіль.

38. Сполука за п. 1 формули (VII-b)



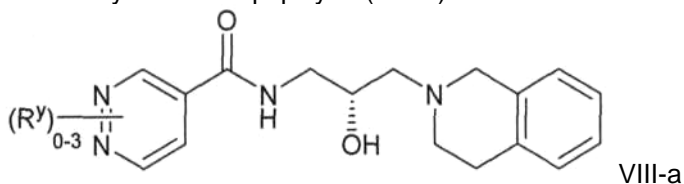
або її фармацевтично прийнятна сіль.

39. Сполука за п. 1 формули (VIII)



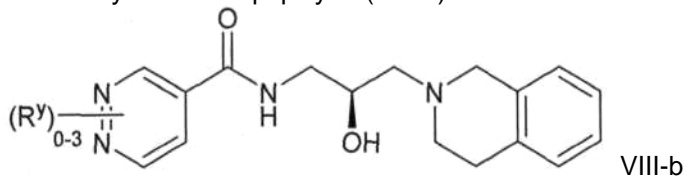
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

40. Сполука за п. 1 формули (VIII-a)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

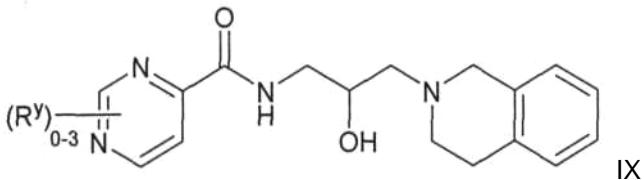
41. Сполука за п. 1 формули (VIII-b)



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

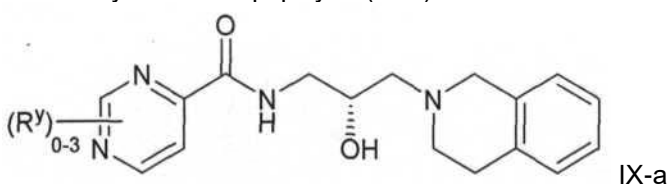
42. Сполука за п. 1 формули (IX)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

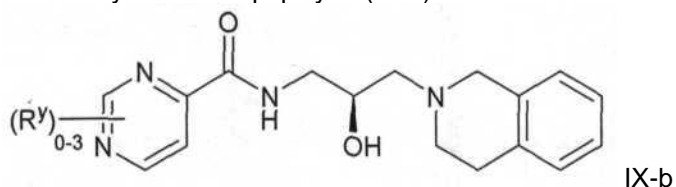
15

43. Сполука за п. 1 формули (IX-a)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

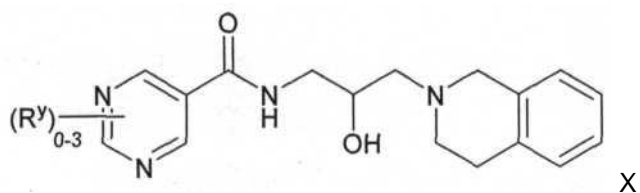
44. Сполука за п. 1 формули (IX-b)



20

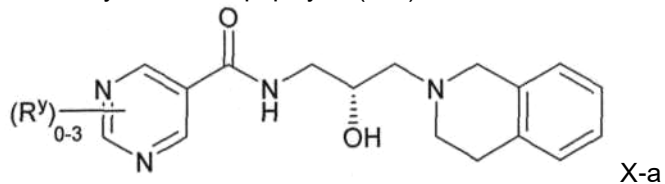
або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука за п. 1 формули (X)



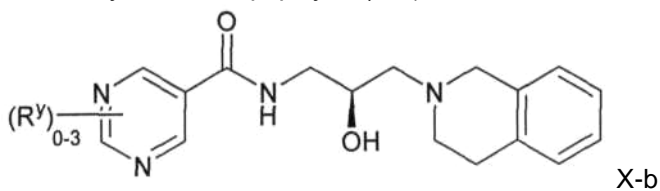
або її фармацевтично прийнятна сіль.

46. Сполука за п. 1 формули (X-a)



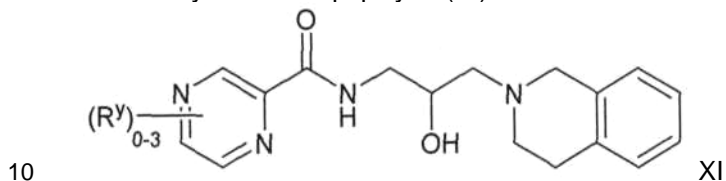
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука за п. 1 формули (X-b)



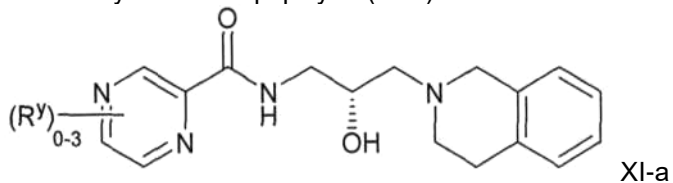
або її фармацевтично прийнятна сіль.

48. Сполука за п. 1 формули (XI)



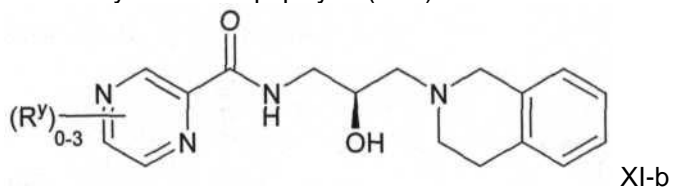
або її фармацевтично прийнятна сіль.

49. Сполука за п. 1 формули (XI-a)



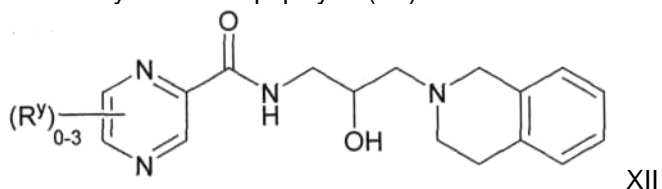
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 50. Сполука за п. 1 формули (XI-b)



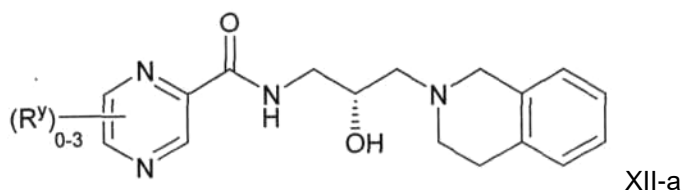
або її фармацевтично прийнятна сіль.

51. Сполука за п. 1 формули (XII)

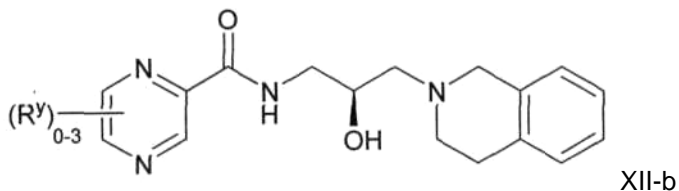


20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

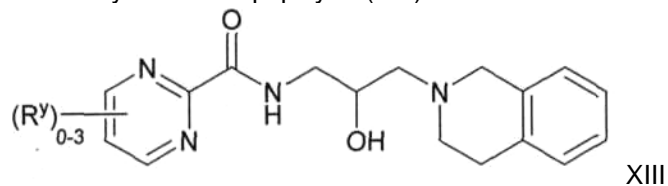
52. Сполука за п. 1 формули (XII-a)



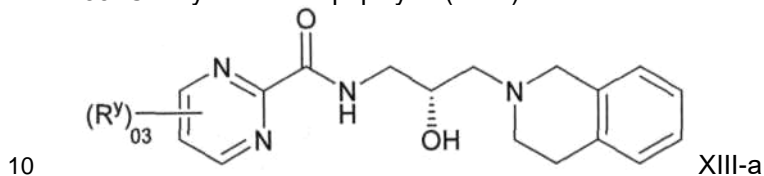
або її фармацевтично прийнятна сіль.
53. Сполука за п. 1 формули (XII-b)



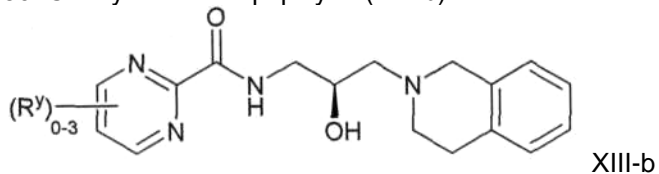
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
54. Сполука за п. 1 формули (XIII)



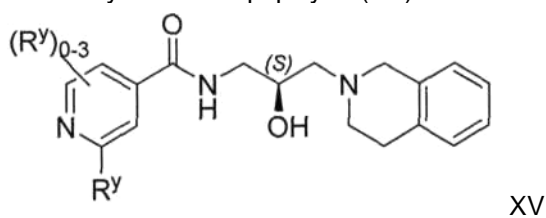
або її фармацевтично прийнятна сіль.
55. Сполука за п. 1 формули (XII-a)



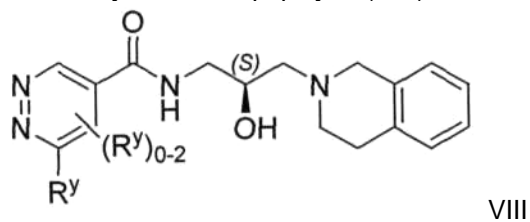
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.
56. Сполука за п. 1 формули (XIII-b)



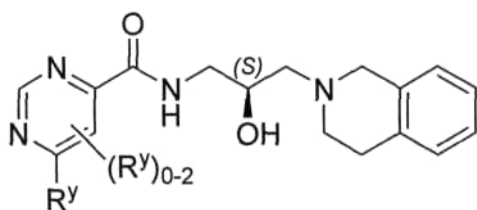
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
57. Сполука за п. 1 формули (XV)



або її фармацевтично прийнятна сіль.
58. Сполука за п. 1 формули (XVI)

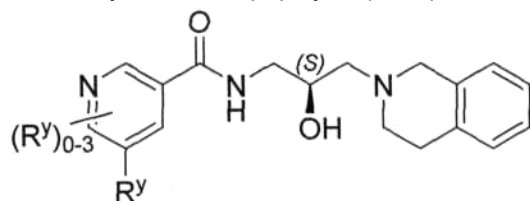


20 або її фармацевтично прийнятна сіль.
59. Сполука за п. 1 формули (XVII)



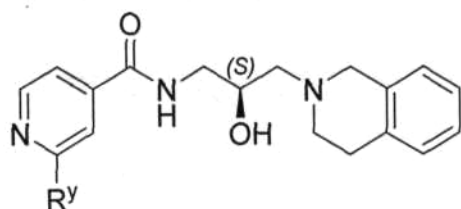
XVII

або її фармацевтично прийнятна сіль.
60. Сполука за п. 1 формули (XVIII)



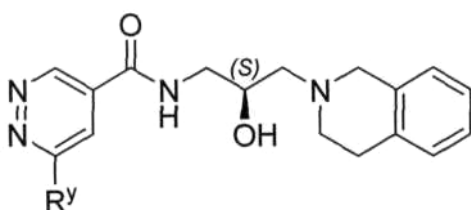
XVIII

5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
61. Сполука за п. 1 формули (XV-a)



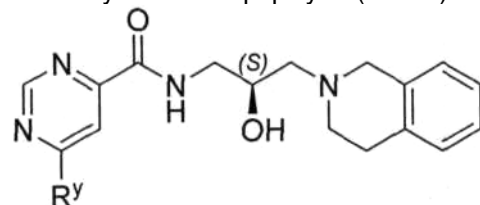
XV-a

або її фармацевтично прийнятна сіль.
62. Сполука за п. 1 формули (XVI-a)



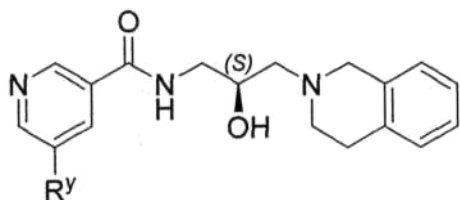
XVI-a

10 або її фармацевтично прийнятна сіль.
63. Сполука за п. 1 формули (XVII-a)



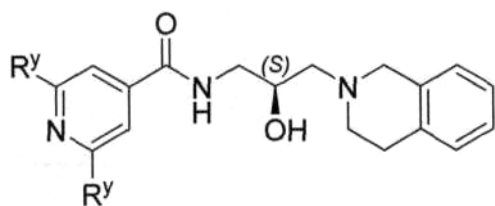
XVII-a

15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
64. Сполука за п. 1 формули (XVIII-a)



XVIII-a

або її фармацевтично прийнятна сіль.
65. Сполука за п. 1 формули (XV-b)



XV-b

або її фармацевтично прийнятна сіль.

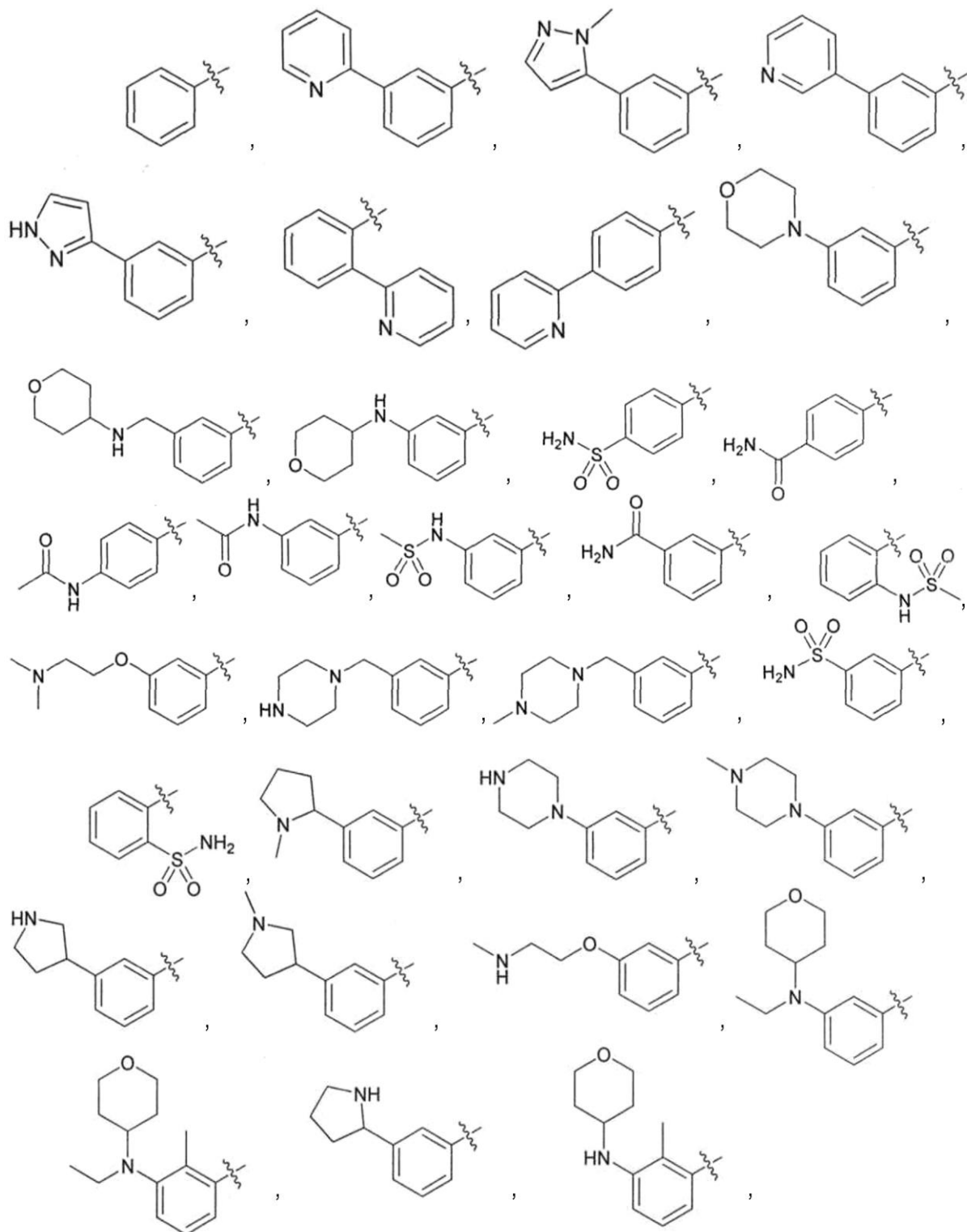
66. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - гетероарил або гетероцикліл.
- 5 67. Сполука за п. 66, в якій щонайменше один R^y - 5-6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру.
68. Сполука за п. 67, в якій щонайменше один R^y - 6-членний гетероарил, що має 1-3 атоми нітрогену.
69. Сполука за п. 68, в якій щонайменше один R^y - піридил.
- 10 70. Сполука за п. 67, в якій щонайменше один R^y - 5-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру.
71. Сполука за п. 70, в якій щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піразол.
72. Сполука за п. 70, в якій щонайменше один R^y - пірол.
73. Сполука за п. 66, в якій щонайменше один R^y - 5-6-членний гетероцикліл, що має 1-2
- 15 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру.
74. Сполука за п. 73, в якій щонайменше один R^y - 5-членний гетероцикліл, що має один гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню і сульфуру.
75. Сполука за п. 74, в якій щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піролідін.
76. Сполука за п. 73, в якій щонайменше один R^y - 6-членний гетероцикліл, що має 1-2
- 20 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру.
77. Сполука за п. 76, в якій щонайменше один R^y - необов'язково заміщений піперазин.
78. Сполука за п. 76, в якій щонайменше один R^y - морфолін.
79. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - необов'язково заміщена аліфатична група.
- 25 80. Сполука за п. 79, в якій щонайменше один R^y - необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл.
81. Сполука за п. 80, в якій щонайменше один R^y - C_{1-6} алкіл, заміщений арилом, гетероарилом або гетероциклілом.
82. Сполука за п. 81, в якій щонайменше один R^y - $-CH_2$ -арил, $-CH_2$ -гетероарил або $-CH_2$ -гетероцикліл.
- 30 83. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-N(R^B)_2$.
84. Сполука за п. 83, в якій один R^B - необов'язково заміщений гетероцикліл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл.
85. Сполука за п. 83, в якій один R^B - необов'язково заміщений гетероарил, а інший R^B - C_{1-4} алкіл.
- 35 86. Сполука за п. 83, в якій один R^B - необов'язково заміщений циклоалкіл, а інший R^B - C_{1-4} алкіл.
87. Сполука за п. 83, в якій щонайменше один R^y - $-NHR^B$.
88. Сполука за п. 87, в якій R^B - необов'язково заміщений гетероцикліл.
89. Сполука за п. 87, в якій R^B - необов'язково заміщений гетероарил.
- 40 90. Сполука за п. 87, в якій R^B - необов'язково заміщений циклоалкіл.
91. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-SO_2N(R^B)_2$.
92. Сполука за п. 91, в якій щонайменше один R^y - $-SO_2NHR^B$.
93. Сполука за п. 92, в якій щонайменше один R^y - $-SO_2NH_2$.
94. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-C(O)N(R^B)_2$.
- 45 95. Сполука за п. 94, в якій щонайменше один R^y - $-C(O)NHR^B$.
96. Сполука за п. 95, в якій щонайменше один R^y - $-C(O)NH_2$.
97. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-NR^BC(O)R^A$.
98. Сполука за п. 97, в якій щонайменше один R^y - $-NHC(O)R^A$.
99. Сполука за п. 98, в якій щонайменше один R^y - $-NHC(O)CH_3$.
- 50 100. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-NR^BSO_2R^A$.
101. Сполука за п. 100, в якій щонайменше один R^y - $-NHSO_2R^A$.
102. Сполука за п. 101, в якій щонайменше один R^y - $-NHSO_2CH_3$.
103. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 і 22-65, в якій щонайменше один R^y - $-OR^A$.
104. Сполука за п. 103, в якій R^A - необов'язково заміщений гетероцикліл.

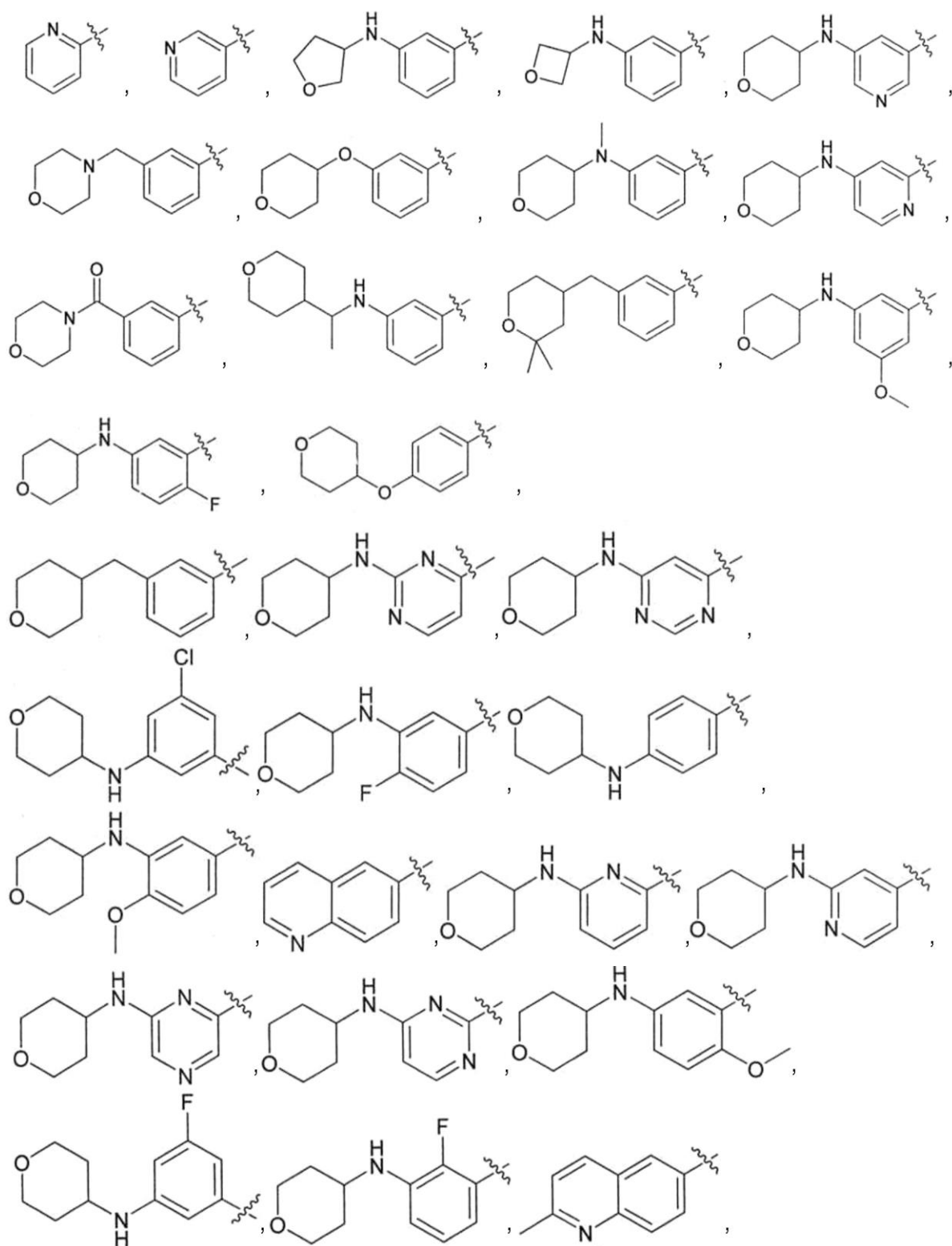
105. Сполука за п. 103, в якій R^A - необов'язково заміщений гетероарил.

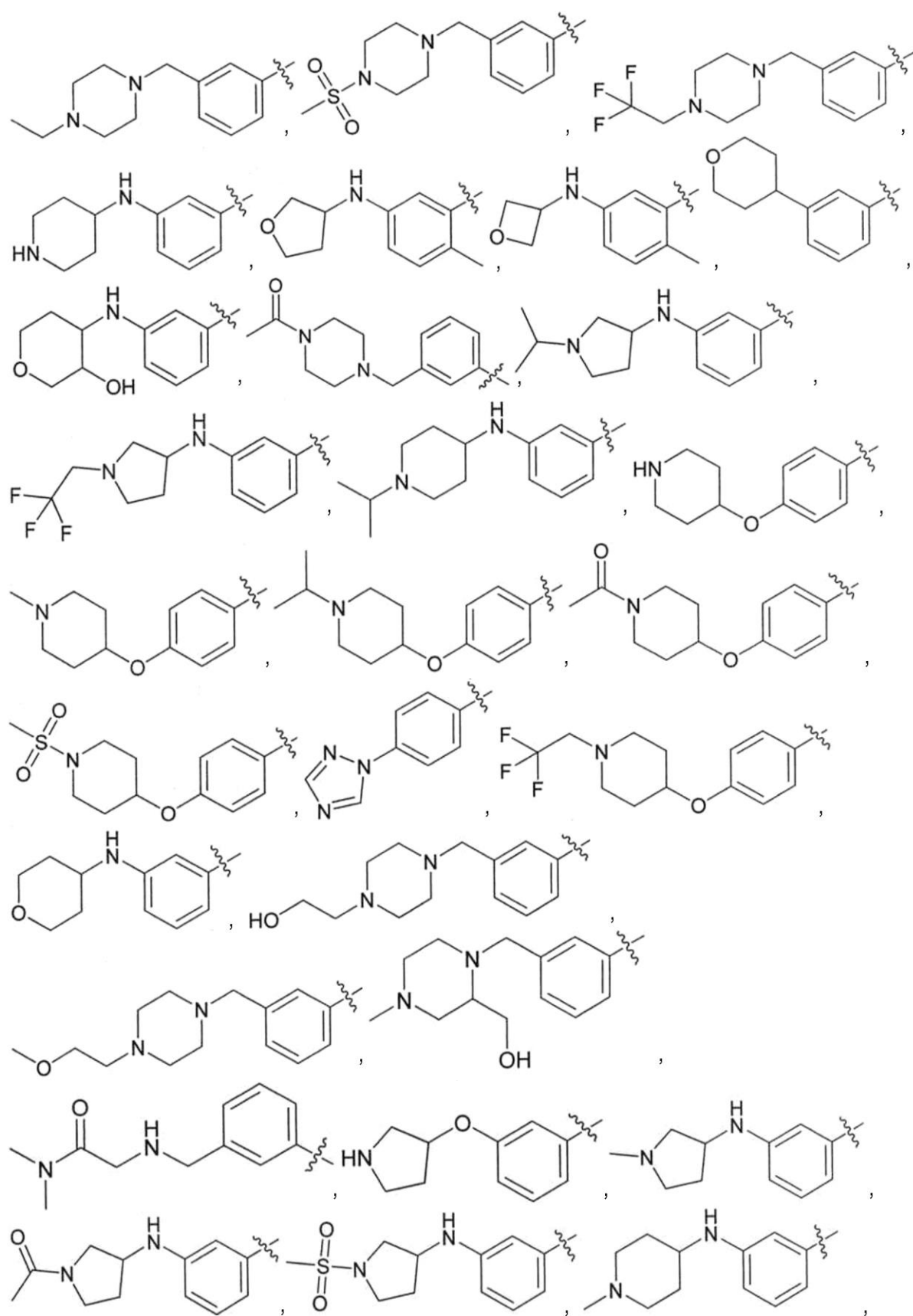
106. Сполука за п. 103, в якій R^A - необов'язково заміщений циклоалкіл.

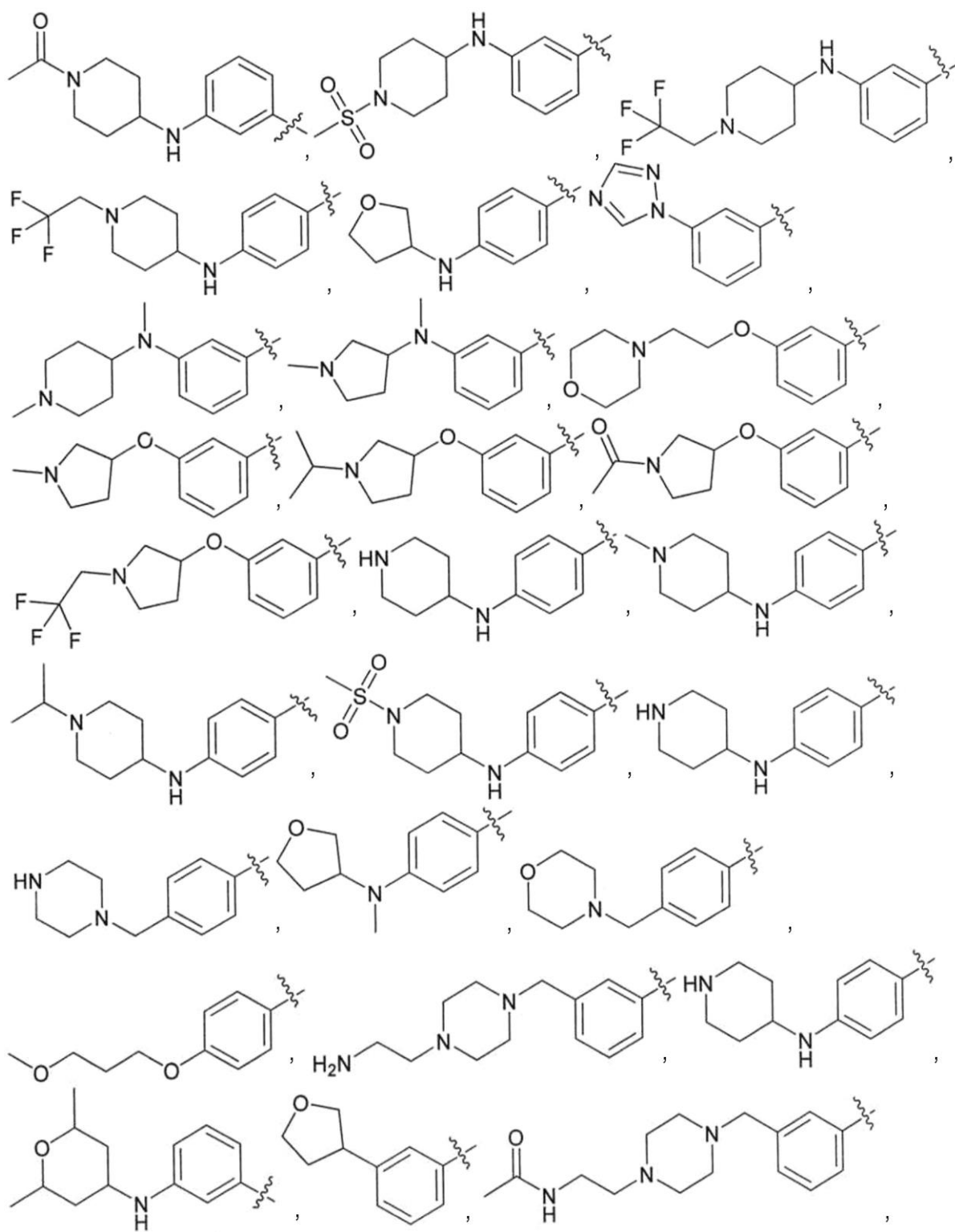
107. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, в якій Ar вибрано з групи, що складається з:

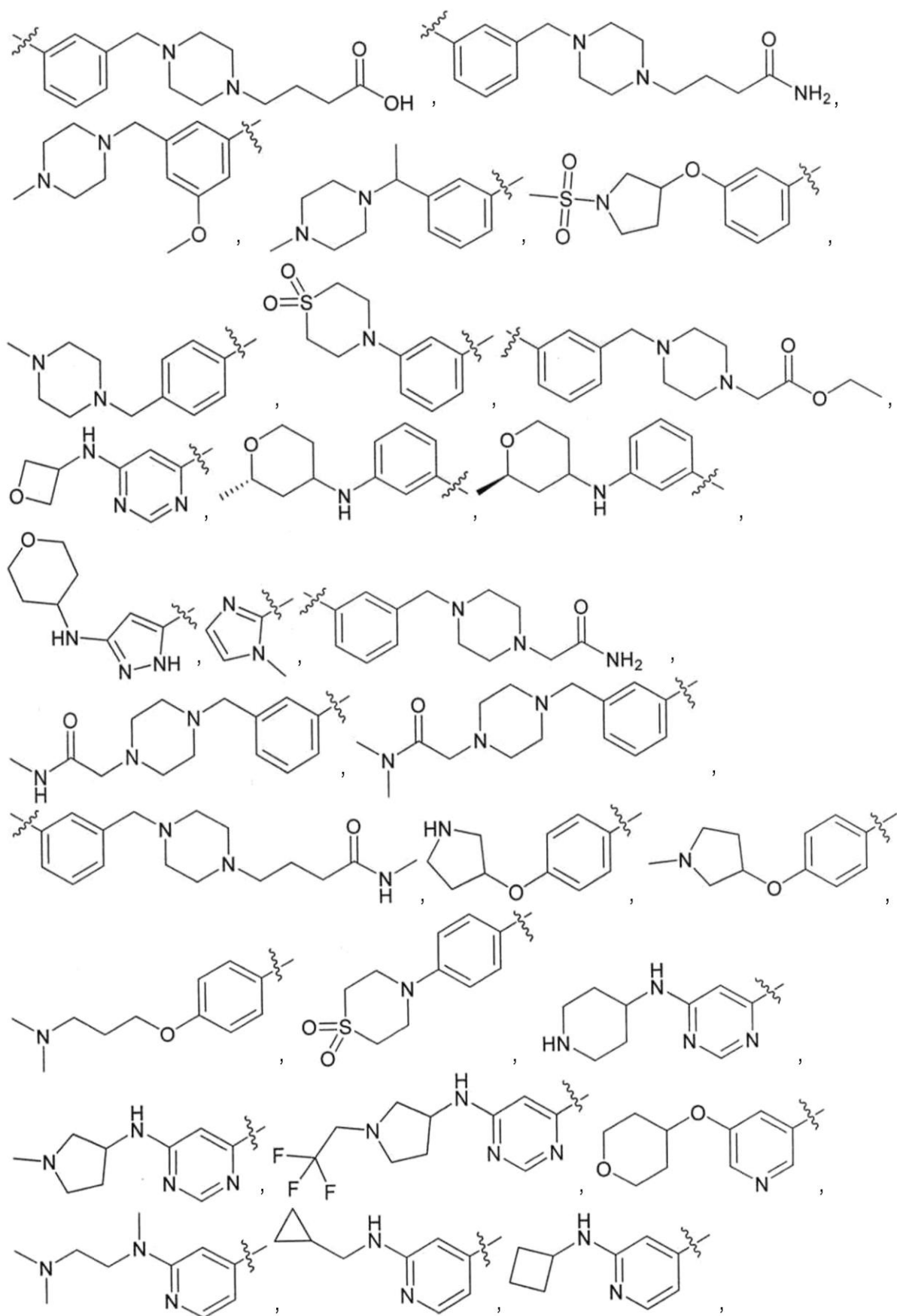
5

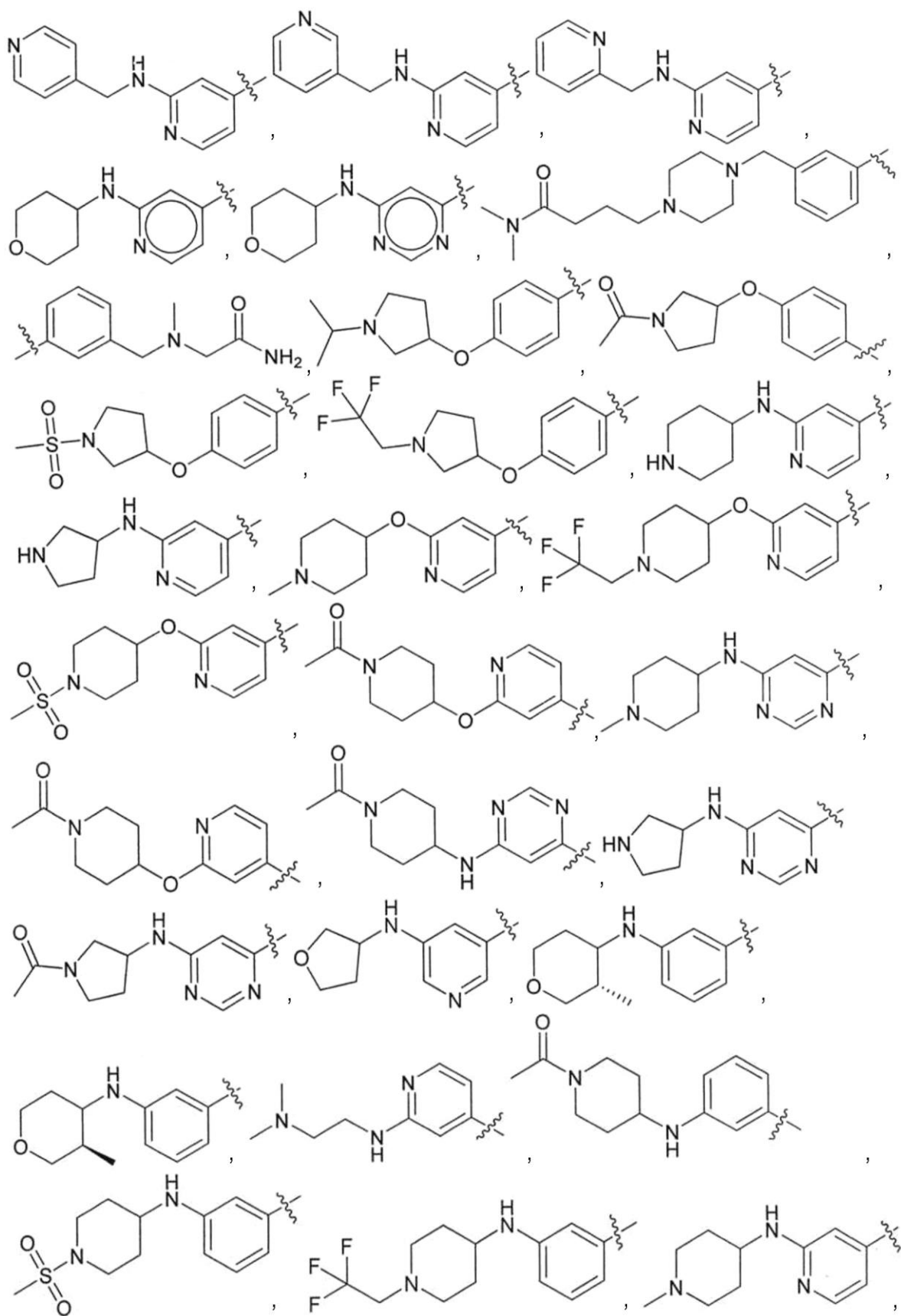


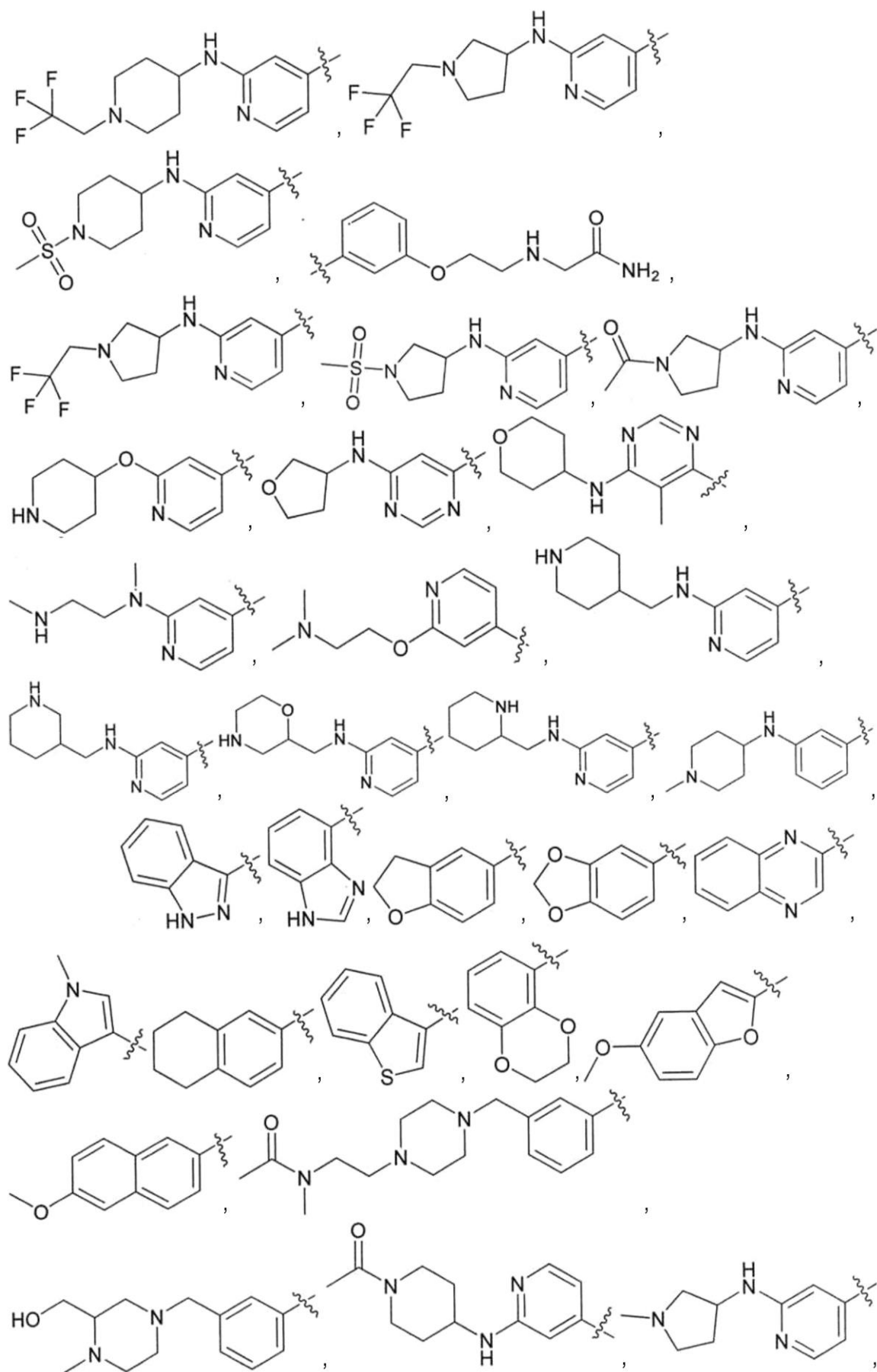


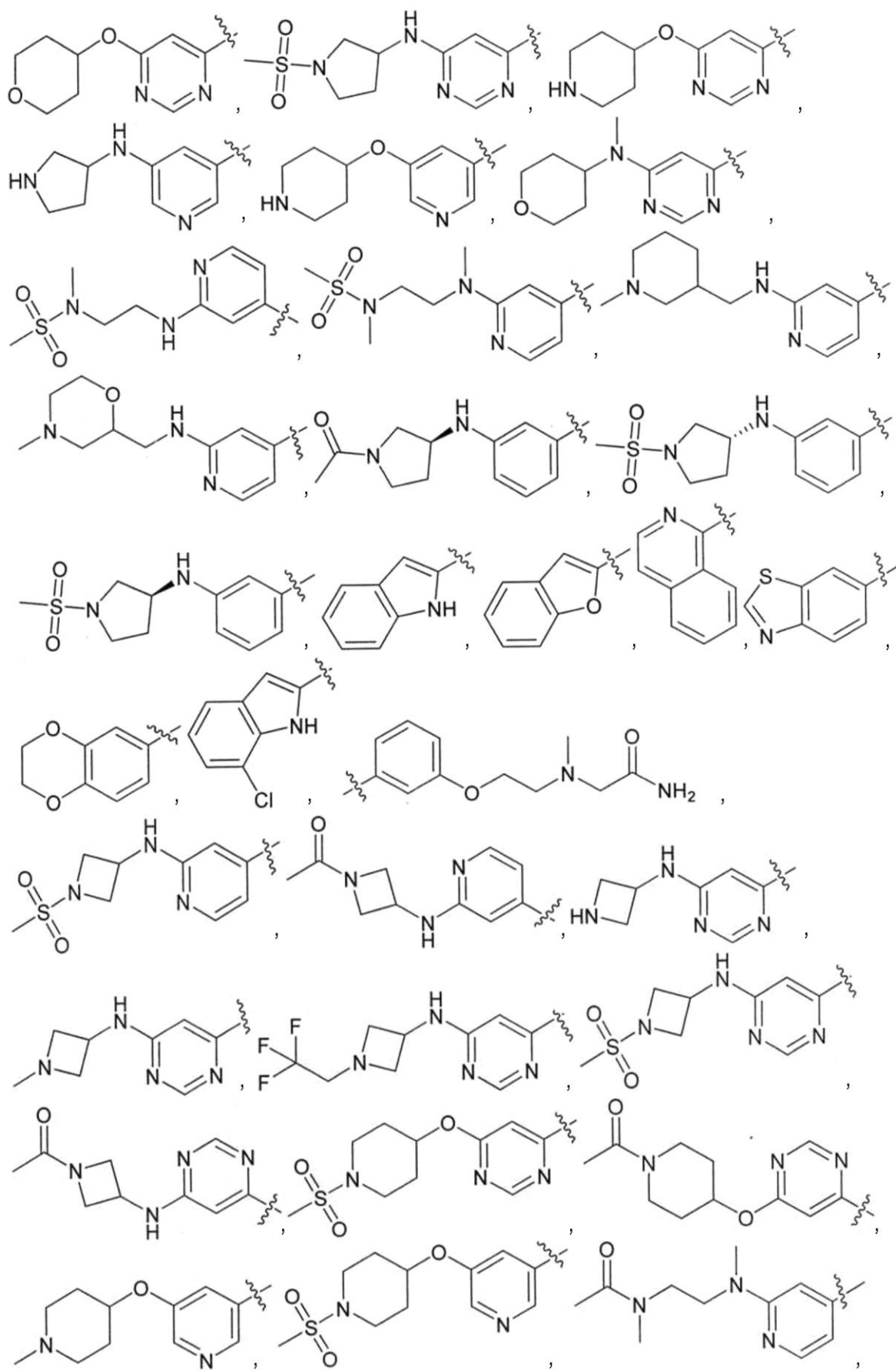


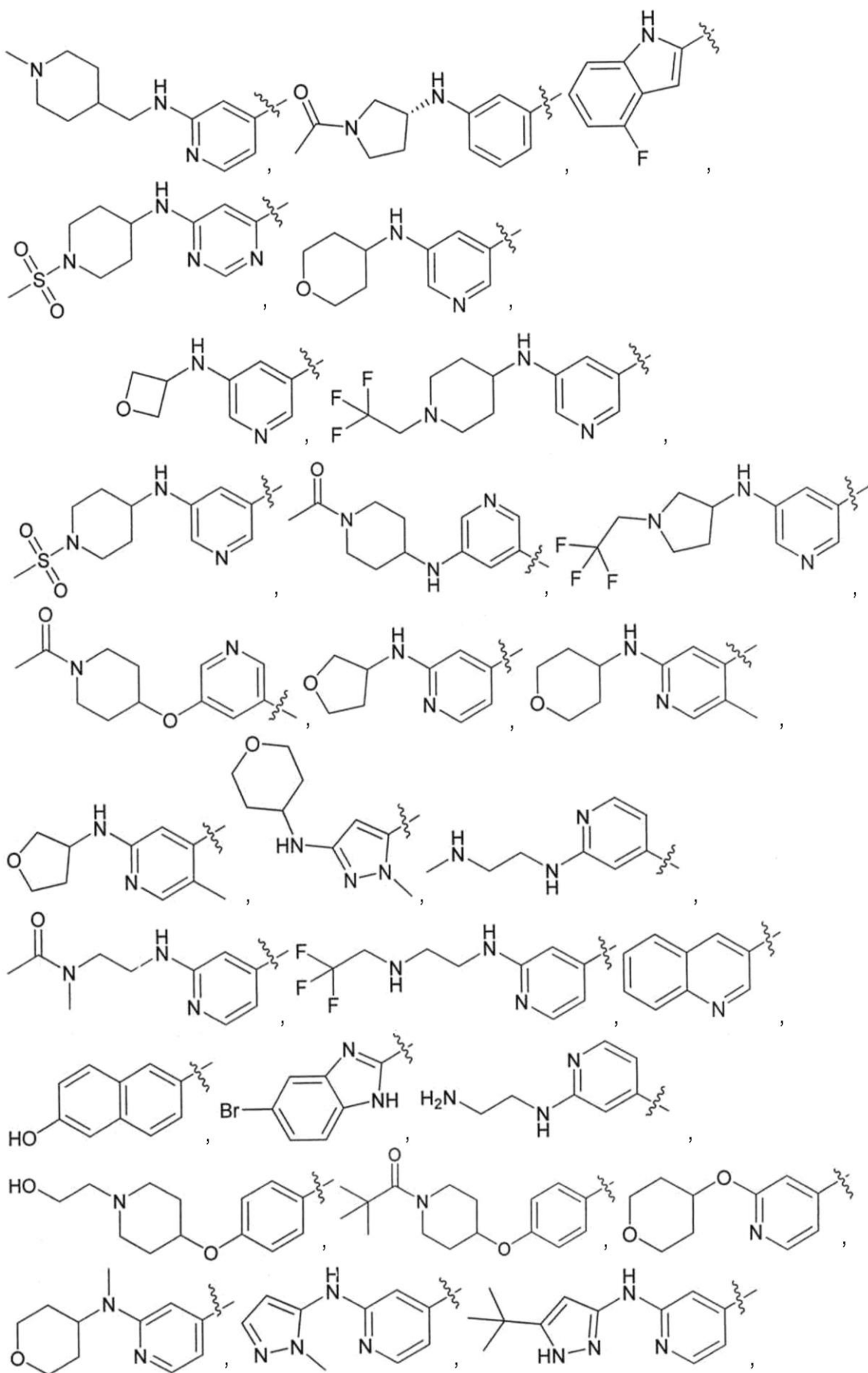


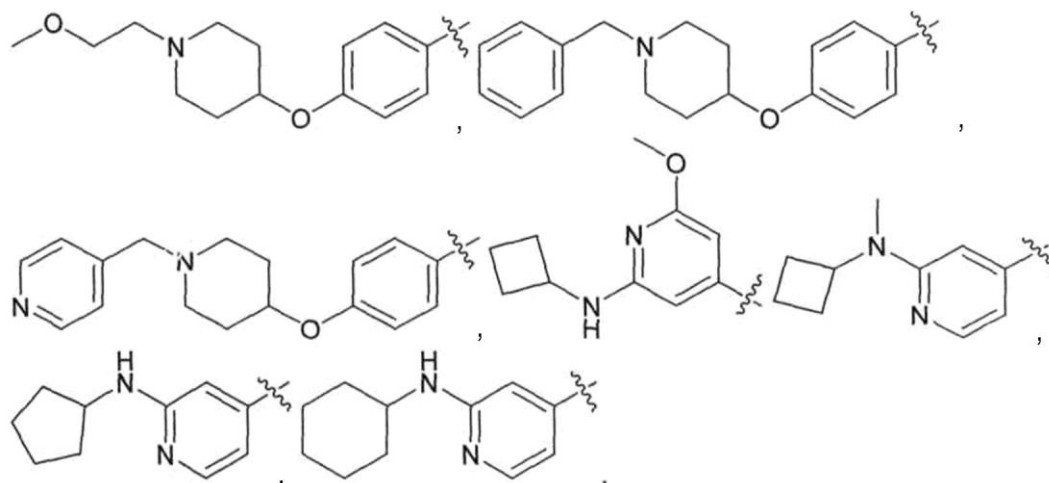






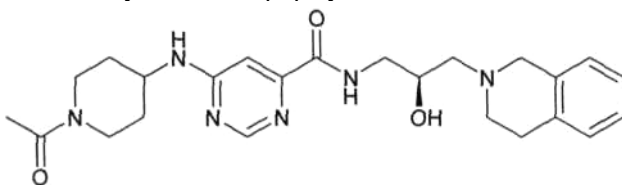






108. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи, що складається зі сполук, зазначених в Таблиці 1А.

109. Сполука за п. 1 формули



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

110. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-109 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

111. Спосіб лікування або попередження PRMT5-опосередкованого захворювання, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-109 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 110.

112. Спосіб за п. 111, в якому захворюванням є проліферативне захворювання.

113. Спосіб за п. 112, в якому захворюванням є рак.

114. Спосіб за п. 113, в якому рак - гематопоеитичний рак, рак легенів, рак простати, меланома або рак підшлункової залози.

115. Спосіб за п. 111, в якому захворюванням є метаболічний розлад.

116. Спосіб за п. 115, в якому метаболічним розладом є діабет.

117. Спосіб за п. 115, в якому метаболічним розладом є ожиріння.

118. Спосіб за п. 111, в якому захворюванням є захворювання крові.

119. Спосіб за п. 118, в якому захворюванням є гемоглобінопатія.

120. Спосіб за п. 119, в якому захворюванням є серпоподібноклітинна анемія.

121. Спосіб за п. 119, в якому захворюванням є β-таласемія.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601