



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119238** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
C07D 249/08 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 00474**
(22) Дата подання заявки: **20.06.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.05.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/838,172**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.06.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.03.2016, Бюл.№ 5**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.05.2019, Бюл.№ 10**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/043479, 20.06.2014**

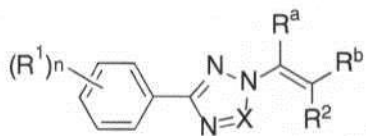
(72) Винахідник(и):
**Балоглу Еркан (US),
Шачам Шерон (US),
МакКолі Діляра (US),
Кашьяп Трінаян (US),
Сенапедіс Вільям (US),
Ландесман Йосеф (US),
Голан Галі (IL),
Калід Орі (IL),
Шехтер Шерон (US)**
(73) Власник(и):
**КАРІОФАРМ ТЕРАПЕУТИКС ІНК.,
85 Wells Avenue, Newton, Massachusetts
02459, United States of America (US)**
(74) Представник:
**Кістерський Кирило Арсенійович,
реєстр. №207**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2012/099807 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC [US]; SANDANAYAKA VINCENT [US]), 26.07.2012
WO 2013/019561A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC [US]; SANDANAYAKA VINCENT [US]), 07.02.2013
WO 2013/019548 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC [US]; SANDANAYAKA VINCENT [US]), 07.02.2013
WO 2011/109799 A1 (KARYOPHARM THERAPEUTICS INC [US]; SHECHTER SHARON [US]; KAUFFMAN), 09.09.2011
BREKHOV Y. ET AL., "Cyanomethyltetrazoles II reactions of the methylene Moiety", ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII (1992), vol. 28, no. 9, pages 1921-1925

UA 119238 C2

(54) МОДУЛЯТОРИ ЯДЕРНОГО ТРАНСПОРТУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

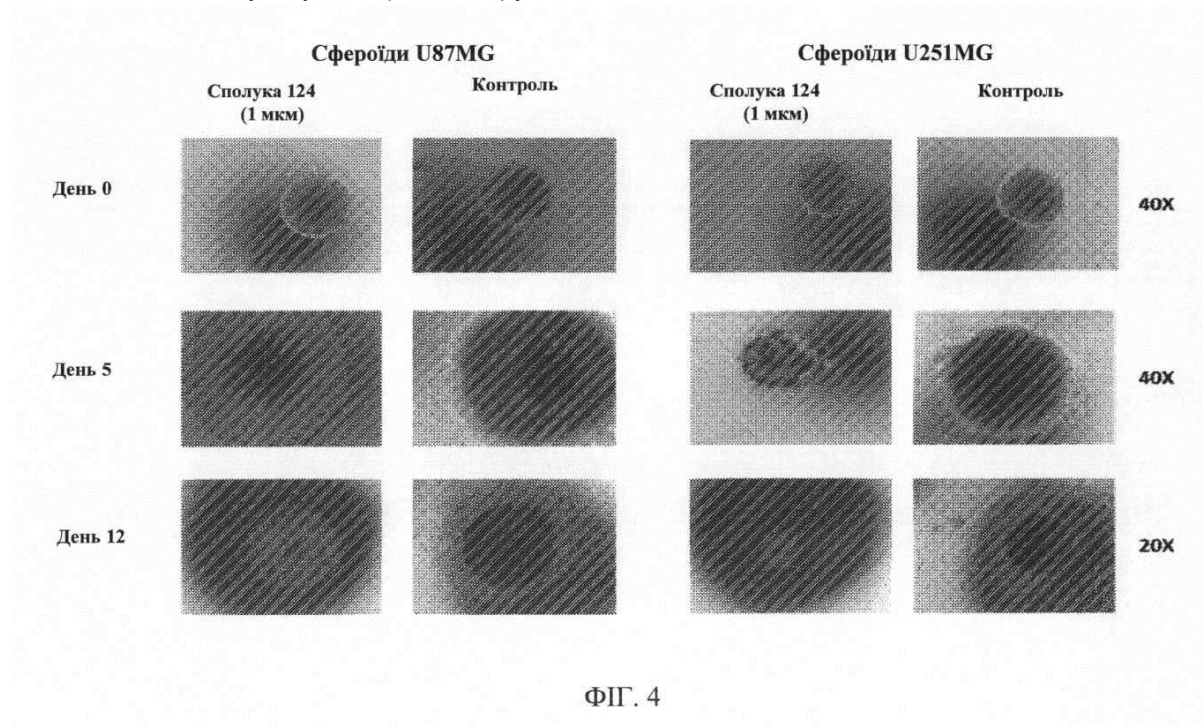
(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I)



(I)

та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, які містять сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, і способів застосування вказаних сполук, солей і композицій у лікуванні різних порушень, асоційованих із активністю CRM1.



СПОРИДНЕНА ЗАЯВКА

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 61/838172, поданою 21 червня 2013 року. Вся інформація згідно з даною заявкою включена в даний документ за допомогою посилання.

5 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ДАНОГО ВИНАХОДУ

[0002] Клітини найбільш переважаючих солідних злоякісних новоутворень і гемобластозів людини характеризуються аномальною клітинною локалізацією ряду онкогенних білків, білків-супресорів пухлинного росту і регуляторів клітинного циклу (Cronshaw et al, 2004, Falini et al 2006). Наприклад, певні мутації в p53 призводять до обмеження його локалізації в цитоплазмі, а не в ядрі. Результатом цього є втрата нормальної регуляції росту, незважаючи на незмінені функції супресора пухлинного росту. В інших пухлинах p53 дикого типу секвеструється в цитоплазмі або піддається швидкій деградації, що знову ж таки призводить до втрати його супресорної функції. Відновлення відповідної внутрішньоядерної локалізації функціонального білка p53 може приводити в норму деякі властивості неопластичних клітин (Cai et al, 2008; Hoshino et al 2008; Lain et al 1999a; Lain et al 1999b; Smart et al 1999), може відновлювати чутливість ракових клітин до засобів, що викликають пошкодження ДНК (Cai et al, 2008), і може приводити до регресії сформованих пухлин (Sharpless & DePinho 2007, Xue et al, 2007). Подібні дані були отримані для інших білків-супресорів пухлинного росту, таких як forkhead (Turner and Sullivan 2008) і c-Abl (Vignari and Wang 2001). Крім того, аномальна локалізація декількох супресорів пухлинного росту і білків-регуляторів росту може залучатися до патогенезу аутоімунних захворювань (Davis 2007, Nakahara 2009). Інгібування CRM1 може передбачати застосування, що становить особливий інтерес, у випадку синдромів сімейного раку (наприклад, синдрому Лі-Фраумені, що виникає в результаті втрати алеля p53, BRCA1- або 2-асоційованих ракових синдромів), за яких гени специфічних білків-супресорів пухлинного росту (TSP) делетовані або дисфункціональні, і за яких підвищення рівнів TSP шляхом системного введення (або місцевого застосування) інгібіторів CRM1 може сприяти відновленню нормальної функції супресора пухлинного росту.

[0003] Специфічні білки та РНК транспортуються в ядро та з ядра за допомогою спеціалізованих молекул-транспортів, що належать до імпортинів, якщо вони транспортують молекули в ядро, та експортинів, якщо вони транспортують молекули з ядра (Terry et al, 2007; Sorokin et al 2007). Білки, що транспортуються в ядро та з ядра, містять послідовності внутрішньоядерного імпорту/локалізації (NLS) або експорту (NES), що дозволяють їм взаємодіяти з відповідними транспортерами. Білок Chromosomal Region Maintenance 1 (Crm1), який також має назву експортин-1 або Xpo1, є основним екпортином.

[0004] Повідомляли про надекспресію Crm1 у ряді пухлин, включаючи рак яєчників людини (Noske et al, 2008), рак шийки матки (van der Watt et al, 2009), рак підшлункової залози (Huang et al, 2009), гепатоцелюлярну карциному (Pascale et al, 2005) та остеосаркому (Yao et al, 2009), при цьому дана надекспресія незалежно корелює з несприятливим клінічним результатом за даних типів пухлин.

[0005] Інгібування Crm1 блокує масовий вихід з ядра білків-супресорів пухлинного росту й/або регуляторів росту, таких як p53, c-Abl, p21, p27, pRB, BRCA1, Ikb, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 або білків forkhead (наприклад, FOXO3a), що асоційовані з експресією генів, проліферацією клітини, ангиогенезом та епігенетикою. Показано, що інгібітори Crm1 навіть за наявності активуючих онкогенних або стимулюючих ріст сигналів індують апоптоз ракових клітин, захищаючи при цьому нормальні (нетрансформовані) клітини. У більшості досліджень з інгібування Crm1 використовували інгібітор Crm1 природного походження, лептоміцин В (LMB). LMB сам по собі є високотоксичним для неопластичних клітин, проте погано переноситься тваринами (Roberts et al, 1986) і людьми (Newlands et al, 1996) з помітною гастроінтестинальною токсичністю. Отримання похідних LMB з метою покращення властивостей, подібних лікарським засобам, дозволяє отримати сполуки, які зберігають протипухлинну активність і краще переносяться тваринними моделями пухлинного росту (Yang et al, 2007, Yang et al, 2008, Mutka et al, 2009). Таким чином, інгібітори ядерного експорту можуть характеризуватися сприятливими ефектами за неопластичних та інших проліферативних порушень. Проте, на сьогоднішній день низькомолекулярні інгібітори Crm1, що подібні лікарським засобам, для застосування in vitro та in vivo є малопоширеними.

[0006] Окрім білків-супресорів пухлинного росту, Crm1 також експортує декілька ключових білків, залучених у численні запальні процеси. Такі білки включають Ikb, NF-kB, Cox-2, RXRα, Commd1, HIF 1, HMGB1, FOXO, FOXF та інші. Ядерний фактор капа В (NF-kB/rel) являє собою сімейство транскрипційних активаторів, названих так завдяки відкриттю, в результаті якого було виявлено їх роль у керуванні експресії генів легкого капа ланцюга імуноглобулінів, регуляції

експресії різноманітних генів на рівні іРНК, залучених у запалення, проліферацію, імунітет та виживання клітини. У початковому стані білок-інгібітор NF- κ B, під назвою I κ B, зв'язується в ядрі з NF- κ B, і комплекс I κ B-NF- κ B інактивує транскрипційну функцію NF- κ B. У відповідь на стимули запалення, I κ B дисоціює від комплексу I κ B-NF- κ B, при цьому відбувається вивільнення NF- κ B і демаскування його високої транскрипційної активності. Численні сигнали, які активують NF- κ B, з цією метою спрямовують I κ B на протеоліз (фосфорилування I κ B робить його "міченим" для убіквітинування та подальшого протеолізу). Ядерний комплекс I κ Ba-NF- κ B може бути експортованим в цитоплазму за допомогою Crm1, де відбувається його дисоціація й може бути відновлена активність NF- κ B. Убіквітинований I κ B також може диссоціювати від комплексу NF- κ B, що відновлює транскрипційну активність NF- κ B. Інгібування за допомогою LMB Crm1-індукованого транспорту в нейтрофілах і клітинах, подібних до макрофагів (U937), призводить не лише до накопичення транскрипційно-неактивного ядерного комплексу I κ Ba-NF- κ B, але також перешкоджає первинній активації NF- κ B навіть за стимуляції клітин (Ghosh 2008, Huang 2000). У різних дослідженнях обробка за допомогою LMB інгібувала індуковане IL-1 β зв'язування NF- κ B з ДНК (перша стадія транскрипційної активності NF- κ B), експресію IL-8 та експресію молекул міжклітинної адгезії в ендотеліальних клітинах легеневи капілярів (Walsh 2008). COMMD1 являє собою ще один внутрішньоядерний інгібітор транскрипційної активності як NF- κ B, так і фактора 1, індукованого гіпоксією (HIF1). Блокування ядерного експорту COMMAND1 шляхом інгібування Crm1 приводить до підвищеного інгібування транскрипційної активності NF- κ B і HIF1 (Muller 2009).

[0007] Crm1 також опосередковує транспорт ретиноїдного X рецептора α (RXR α). RXR α характеризується високим рівнем експресії в печінці й відіграє центральну роль у регуляції метаболізму та гомеостазу жовчних кислот, холестерину, жирних кислот, стероїдів і ксенобіотиків. Під час запалення печінки рівні внутрішньоядерного RXR α значно знижені, головним чином внаслідок експорту RXR α з ядра, опосередкованого запаленням, за допомогою Crm1. Лер В здатен перешкоджати IL-1 β -індукованому підвищенню в цитоплазмі рівнів RXR α у клітинах печінки, отриманих від людини (Zimmerman 2006).

[0008] Роль Crm1-опосередкованого ядерного експорту у сигнальних шляхах NF- κ B, HIF-1 і RXR α вказує на те, що блокування ядерного експорту може бути потенційно сприятливим у багатьох запальних процесах в різних тканинах і органах, у тому числі судинної системи (васкуліт, запалення артерій, ревматична поліміалгія, атеросклероз), шкіри (див. вище), захворювання ревматологічного профілю (ревматоїдний і споріднений до нього артрит, псоріатичний артрит, спондилоартропатії, кристалічні артропатії, системний червоний вовчак, захворювання сполучної тканини змішаного типу, синдроми з супутнім міозитом, дерматоміозит, міозит з тільцями-включеннями, недиференційоване захворювання сполучної тканини, синдром Шегрена, склеродермія та синдроми, що перекриваються і т. д.).

[0009] Інгібування CRM1 впливає на експресію генів шляхом інгібування/активації ряду транскрипційних факторів, наприклад, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP.

[0010] Інгібування Crm1 чинить значні терапевтичні ефекти у випадку багатьох дерматологічних синдромів, у тому числі запальних дерматозів (атопії, алергічного дерматиту, хімічного дерматиту, псоріазу), пошкоджень, викликаних сонячними променями (пошкоджень, обумовлених ультрафіолетовим випромінюванням/УФ), і інфекцій. Інгібування CRM1, найбільш вивчене з використанням LMB, продемонструвало мінімальний вплив на нормальні кератиноцити, і проявляло протизапальну активність відносно кератиноцитів, які піддавали впливу УФ, TNF α або запальних стимулів (Kobayashi & Shinkai 2005, Kannan & Jaiswal 2006). Інгібування Crm1 також позитивно регулює активність NRF2 (ядерного фактора еритроїд-зв'язаного фактора 2), що захищає кератиноцити (Schafer et al, 2010, Kannan & Jaiswal 2006) та інші типи клітин (Wang et al, 2009) від оксидативного пошкодження. LMB індукує апоптоз кератиноцитів, інфікованих штамами папіломавірусу людини (HPV) з високим онкогенним ризиком, таким як HPV16, але не неінфікованих кератиноцитів (Jolly et al, 2009).

[0011] Crm1 також опосередковує транспорт ключових нейропротекторних білків, що може бути корисним у випадку нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Паркінсона (PD), хвороби Альцгеймера та аміотрофічного латерального склерозу. Наприклад, (1) шляхом примусового утримання в ядрі ключових нейропротекторних регуляторів, таких як NRF2 (Wang 2009), FOXA2 (Kittappa et al, 2007), збереження в клітинах-нейронах і/або шляхом (2) інгібування транскрипційної активності NF κ B шляхом секвестрації I κ B в ядрах гліальних клітин, інгібування Crm1 може уповільнювати або попереджати загибель нейронів, яка виникає за даних порушень. Також існують дані, що пов'язують аномальну проліферацію гліальних клітин із аномальними рівнями CRM1 або функцією CR1 (Shen 2008).

[0012] Інтактний ядерний транспорт, здебільшого опосередкований CRM1, також

необхідний для повного дозрівання багатьох вірусів. Віруси, у життєвий цикл яких залучений ядерний експорт і/або власне CRM1, включають вірус імунодефіциту людини (HIV), аденовірус, ретровірус мавп типу 1, вірус, що викликає хворобу Борна, вірус грипу (звичайні штами, а також H1N1 і штами пташиного грипу H5N1), віруси гепатиту В (HBV) і С (HCV), вірус папіломи людини (HPV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), вірус денге (Dunguee), коронавірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром, вірус жовтої лихоманки, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус простого герпесу (HSV), цитомегаловірус (CMV) і поліомавірус клітин Меркеля (MCV). (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Передбачається, що додаткові вірусні інфекції, які залежать від інтактного ядерного експорту, будуть відкриті у найближчому майбутньому.

[0013] Білок Rev HIV-1, який проходить через ядерце і переміщується між ядром і цитоплазмою, сприяє експорту несплайсованих і одноразово сплайсованих РНК-транскриптів HIV, що містять ділянки активації Rev (RRE), за допомогою експортного шляху, опосередкованого CRM1. Пригнічення Rev-опосередкованого транспорту RNA з використанням інгібіторів CRM1, як наприклад, LepB або PKF050-638, може блокувати процес транскрипції HIV-1, що пригнічує утворення нових віріонів HIV-1 і, таким чином, знижує рівні HIV-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

[0014] Вірус денге (DENV) являє собою збудник поширеного вірусного захворювання, що передається членистоногими, лихоманки денге (DF), та її тяжчої і потенційно смертельної геморагічної лихоманки (DHF). Вважають, що DHF є результатом гіперчутливої запальної реакції на DENV. NS5 являє собою найбільший за розміром і найбільш консервативний білок DENV. CRM1 регулює транспорт NS5 з ядра в цитоплазму, де опосередковується більша частина функцій NS5. Результатом інгібування CRM1-опосередкованого експорту NS5 є змінені кінетика продукування вірусу та зниження індукції вироблення запального хемокіну інтерлейкіну-8 (IL-8), що є новим підходом у лікуванні захворювань, які викликають DENV та інші важливі з точки зору медицини флавівіруси, у тому числі вірус гепатиту С (Rawlinson 2009).

[0015] Інші RNA-зв'язуючі білки, що кодується вірусом, і які використовують CRM1 для виходу з ядра, включають білок теґументу (VP13/14 або hUL47) HSV типу 1, білок pp65 CMV людини, білок ORF 3b коронавірусу, що викликає SARS, і матричний (M) білок RSV (Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009).

[0016] Цікаво, що дані віруси асоційовані з конкретними типами раку у людини, що включають гепатоцелюлярну карциному (HCC), обумовлену хронічною інфекцією HBV або HCV, рак шийки матки, обумовлений HPV, і карциному із клітин Меркеля, асоційовану з MCV. Таким чином, інгібітори CRM1 можуть чинити сприятливі ефекти як щодо процесу вірусної інфекції, так і щодо процесу злоякісного переродження, обумовленого даними вірусами.

[0017] CRM1 контролює внутрішньоядерну локалізацію і, таким чином, активність багатьох ферментів, що метаболізують ДНК, включаючи гістон-деацетилази (HDAC), гістон-ацетильтрансферази (HAT) і гістон-метилтрансферази (HMT). Продемонстровано пригнічення гіпертрофії кардіоміоцитів за допомогою незворотніх інгібіторів CRM1, і вважають, що воно пов'язане з утриманням у ядрі (й активацією) HDAC 5, ферменту, відомого своєю здатністю пригнічувати генетичну програму гіпертрофії (Monovich et al, 2009). Таким чином, інгібування CRM1 може чинити бажані ефекти у випадку гіпертрофічних синдромів, що включають певні форми застійної серцевої недостатності й гіпертрофічних кардіоміопатій.

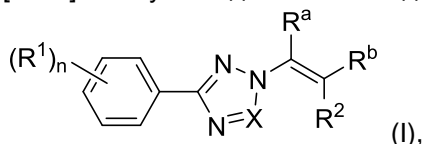
[0018] CRM1 також пов'язували із іншими порушеннями. Порушення Лебера, яке є спадковим порушенням, що характеризується дегенерацією гангліонарних клітин сітківки і втратою зору, асоційоване з неактивним станом перемикача CRM1 (Gupta N 2008). Також існують дані, що пов'язують нейродегенеративні порушення з відхиленнями в ядерному транспорті.

[0019] Виходячи з вищевикладеного, актуальним є відкриття сполук, які модулюють ядерний транспорт.

СТИСЛИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0020] Даний винахід належить до сполук та їх фармацевтично прийнятих солей, придатних в якості модуляторів ядерного транспорту; фармацевтично прийнятих композицій, що містять сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі; і способів застосування зазначених сполук, солей і композицій у лікуванні різних порушень.

[0021] Сполуки за даним винаходом мають загальну формулу I,



де кожна змінна величина визначена й описана в даному документі.

[0022] Сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, та композиції є придатними для лікування ряду захворювань, порушень або станів, асоційованих з аномальними клітинними відповідями, які запускаються неналежним ядерним транспортом. Таким чином, один варіант здійснення за даним винаходом являє собою застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для лікування ряду захворювань, порушень або станів, асоційованих з аномальними клітинними відповідями, які запускаються неналежним ядерним транспортом. Інший варіант здійснення за даним винаходом являє собою спосіб лікування у суб'єкта, що цього потребує, ряду захворювань, порушень або станів, асоційованих з активністю CRM1, при цьому спосіб передбачає введення суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, або їх композиції. Такі захворювання, порушення або стани включають описані у даному документі.

[0023] Сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі також є придатними для виробництва лікарських препаратів для лікування ряду захворювань, порушень або станів, асоційованих з аномальними клітинними відповідями, які запускаються неналежним ядерним транспортом. Такі захворювання, порушення або стани включають описані у даному документі.

[0024] Сполуки, передбачені в даному винаході, також придатні для вивчення модуляції ядерного транспорту в біологічних і патологічних процесах; вивчення внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів, опосередкованих, наприклад, кіназами; і порівняльної оцінки нових модуляторів ядерного транспорту.

СТИСЛИЙ ОПИС ФІГУР

[0025] Все вищевикладене буде зрозуміло з наступного більш конкретного опису ілюстративних варіантів здійснення за даним винаходом.

[0026] Фіг. 1 являє собою зображення результату вестерн-блоттингу, і демонструє, що результатом обробки клітин HT1080 сполукою 124 є залежне від дози розщеплення CRM1.

[0027] Фіг. 2 являє собою графік середнього клінічного показника для всіх лап мишачої моделі ревматоїдного артриту CAIA, описаної у прикладі 3, залежно від дня дослідження, при цьому графік показує вплив за умов обробки тільки наповнювачем і сполукою 124 на середні клінічні показники для всіх лап у мишей у даному дослідженні.

[0028] Фіг. 3A являє собою графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує вплив за умов обробки сполукою 124 або сполукою 149 на середнє значення об'єму пухлини у мишей із ксенотрансплантатними пухлинами MDA-MB-468.

[0029] Фіг. 3B являє собою графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує вплив за умов обробки сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг) або циклофосфамідом на середнє значення об'єму пухлини у мишей із ксенотрансплантатними пухлинами Z-138.

[0030] Фіг. 3C являє собою графік середнього значення об'єму пухлини в залежності від часу, при цьому графік показує вплив за умов обробки сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг) або доксорубіцином на середнє значення об'єму пухлини у мишей із ксенотрансплантатними пухлинами Her 3B.

[0031] Фіг. 3D являє собою графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує вплив за умов обробки сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг) або 5-FU на середнє значення об'єму пухлини у мишей із ксенотрансплантатними пухлинами COLO 205.

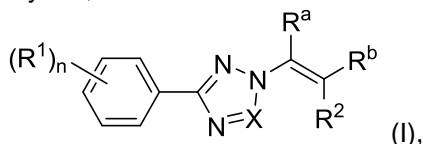
[0032] Фіг. 3E являє собою графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує вплив за умов обробки сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг) або доксорубіцином на середнє значення об'єму пухлини у мишей із ксенотрансплантатними пухлинами MOLT 4.

[0033] На фіг. 4 представлені зображення контрольних сфероїдів U87MG і U251MG та сфероїдів U87MG і U251MG, оброблених 1 мкМ сполуки 124, при цьому показані впливи обробки сполукою 124 на дві лінії клітин гліобластоми.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Сполуки за даним винаходом

[0034] Перший варіант здійснення за даним винаходом являє собою сполуку структурної формули I,



або її фармацевтично прийнятну сіль, де

Х являє собою -C(H)- або -N-;

кожен R^1 незалежно вибраний з галогену; галогеналкілу; $-(CH_2)_{1-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}$ -карбоциклілу, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}$ -арилу, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}$ -гетероциклілу, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}$ -гетероарилу, який може бути заміщений R° ; $-CH=CH$ -карбоциклілу, який може бути заміщений R° ; $-CH=CH$ -арилу, який може бути заміщений R° ; $-CH=CH$ -гетероциклілу, який може бути заміщений R° ; $-CH=CH$ -гетероарилу, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(OR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(NH)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}P(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}ON(R^\circ)_2$ і $-(CH_2)_{0-4}C(O)O-N(R^\circ)_2$, де

кожен R° незалежно являє собою водень, C_{1-6} -аліфатичний радикал, $-CH_2$ -карбоцикліл, $-CH_2$ -арил, $-CH_2$ -гетероцикліл, $-CH_2$ -гетероарил, $-O(CH_2)_{0-1}$ -карбоцикліл, $-O(CH_2)_{0-1}$ -арил, $-O(CH_2)_{0-1}$ -гетероцикліл, $-O(CH_2)_{0-1}$ -гетероарил, карбоцикліл, арил, гетероцикліл або гетероарил, або два незалежних випадки R° , взятих разом з атомом(ами) між ними, утворюють 3-12-членний карбоцикліл, арил, гетероцикліл або гетероарил; і

кожен R° , і кожне кільце, утворене з двох незалежних випадків R° , взяті разом з атомом(ами) між ними, необов'язково і незалежно заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, CN, OH, незаміщеного C_1 - C_3 алкілу, галоген- C_1 - C_3 алкілу, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH$ (незаміщеного C_1 - C_3 -алкілу), $-N$ (незаміщеного C_1 - C_3 алкілу) $_2$, $-O$ - C_1 - C_3 алкілу, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу), $-C(O)$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу), $-O$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу) і $-S$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу);

R^2 вибраний з необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного арил;

один з R^a і R^b являє собою водень, а інший вибраний із $-C(O)-N(R^5)(R^6)$, $-CN$, $-C(O)-O-R^3$, $-C(S)-O-R^3$, $-C(S)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(S)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$, $-C(S)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(S)-R^4$, $-C(S)-N(R^7)-N(R^7)-C(S)-R^4$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$ і $-C(S)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$, де

R^3 вибраний з водню, C_1 - C_4 алкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, карбоциклілу, арил, гетероциклілу й гетероарилу;

R^4 вибраний з $-N(H)(C_3-C_6$ циклоалкілу), $-N(C_1-C_4$ алкіл)(C_3-C_6 циклоалкілу), $-C_1-C_6$ алкілу, $-(C_0-C_4$ алкілен)-карбоциклілу, $-(C_0-C_4$ алкілен)-гетероциклілу, $-(C_0-C_4$ алкілен)-арилу й $-(C_0-C_4$ алкілен)-гетероарилу;

кожен із R^5 і R^6 незалежно вибраний із водню, C_1 - C_4 алкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, карбоциклілу, арил, гетероциклілу й гетероарилу; або

R^5 і R^6 взяті разом із атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил;

кожен R^7 незалежно являє собою водень або C_1 - C_4 алкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; де,

якщо не вказано інше, кожен алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, карбоцикліл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл і гетероарил є необов'язково й незалежно заміщеним.

[0035] Відповідно до першого аспекту першого варіанту здійснення один із R^a і R^b являє собою водень, а інший вибраний з $-C(O)-O-R^3$, $-C(O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ і $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення.

[0036] Відповідно до другого аспекту першого варіанту здійснення один із R^a і R^b являє собою водень, а інший вибраний із $-C(O)-OH$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ та $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його першому аспекті.

[0037] Відповідно до третього аспекту першого варіанту здійснення один із R^a і R^b являє собою водень, а інший являє собою $-C(O)-OH$; або $-C(O)-NH_2$; або $-C(O)-NH-NH(R^6)$, і R^6 являє собою необов'язково заміщений гетероарил; або $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$, або $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, і R^4 вибраний із необов'язково заміщеного $-N(H)(C_3-C_6$ циклоалкілу), $-N(C_1-C_4$ алкіл)(C_3-C_6 циклоалкілу), $-C_1-C_6$ алкілу, $-(C_0-C_4$ алкілен)-гетероциклілу й $-(C_0-C_4$ алкілен)-гетероарилу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в його першому аспекті, або в його другому аспекті.

[0038] Відповідно до четвертого аспекту першого варіанту здійснення один із R^a і R^b являє собою водень, а інший являє собою $-C(O)NH_2$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по третій.

5 [0039] Відповідно до п'ятого аспекту першого варіанту здійснення R^a являє собою водень. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по четвертий.

[0040] Відповідно до шостого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений C_5 - C_{15} гетероарил. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по п'ятий.

10 [0041] Відповідно до сьомого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил із 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по шостий.

15 [0042] Відповідно до восьмого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по сьомий.

20 [0043] Відповідно до дев'ятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл або оксадіазоліл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по восьмий.

25 [0044] Відповідно до десятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дев'ятий.

[0045] Відповідно до одинадцятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл або триазиніл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по десятій.

30 [0046] Відповідно до дванадцятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений галогеном, C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 тіоалкокси, гідроксилем, аміно, C_1 - C_4 алкіліміно, C_1 - C_4 діалкіліміно, сульфгідрилом або ціано. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по одинадцятий.

35 [0047] Відповідно до тринадцятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений галогеном, C_1 - C_4 алкілом або C_1 - C_4 алкокси. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дванадцятий.

[0048] Відповідно до чотирнадцятого аспекту першого варіанту здійснення X являє собою $-C(H)-$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по тринадцятий.

40 [0049] Відповідно до п'ятнадцятого аспекту першого варіанту здійснення n являє собою 0, 1 або 2. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по чотирнадцятий.

45 [0050] Відповідно до шістнадцятого аспекту першого варіанту здійснення кожен R^1 незалежно вибраний із $-CF_3$, $-CN$, галогену, $-OH$, C_1 - C_3 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_3 - C_{12} гетероциклоалкілу, галоген- C_1 - C_3 алкілу, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_1-C_3$ алкілу), $-N(C_1-C_3$ алкілу)(C_1 - C_3 алкілу), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6$ алкілу), $-C(O)-(C_1-C_3$ алкілу), $-O-(C_1-C_3$ алкілу), $-O-(C_1-C_3$ галогеналкілу) і $-S-(C_1-C_3$ алкілу), або відсутній. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по п'ятнадцятий.

50 [0051] Відповідно до сімнадцятого аспекту першого варіанту здійснення кожен R^1 незалежно вибраний із галогену, $-C_1$ - C_4 алкілу, $-C_1$ - C_4 галогеналкілу й $-O-C_1$ - C_4 алкілу, або відсутній. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по шістнадцятий.

55 [0052] Відповідно до вісімнадцятого аспекту першого варіанту здійснення один із R^a і R^b являє собою водень, а інший являє собою $-C(O)OH$; або $-C(O)NH_2$; або $-C(O)-NH-NH(R^6)$, і R^6 являє собою необов'язково заміщений C_5 - C_6 гетероарил; або $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$, або $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1,2}-R^4$, і R^4 вибраний із необов'язково заміщеного $-N(H)(C_3-C_6$ циклоалкілу), $-N(C_1-C_4$ алкіл)(C_3-C_6 циклоалкілу), $-C_1$ - C_6 алкілу, $-(C_0-C_4$ алкілен)-(C_3-C_7 гетероциклілу й $-(C_0-C_4$ алкілен)-(C_5-C_6 гетероарилу). Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по сімнадцятий.

60 [0053] Відповідно до дев'ятнадцятого аспекту першого варіанту здійснення кожен R^7 являє собою водень. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його

аспектах з першого по вісімнадцятий.

[0054] Відповідно до двадцятого аспекту першого варіанту здійснення R^5 вибраний із водню й C_1 - C_4 алкілу; і R^6 вибраний із C_1 - C_4 алкілу, карбоциклілу, арилу, гетероциклілу й гетероарилу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його

[0055] Відповідно до двадцять першого аспекту першого варіанту здійснення R^5 і R^6 взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцятий.

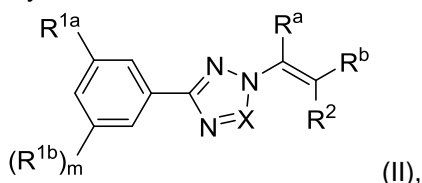
[0056] Відповідно до двадцять другого аспекту першого варіанту здійснення R^3 вибраний із необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілу, карбоциклілу, арилу, гетероциклілу й гетероарилу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять перший.

[0057] Відповідно до двадцять третього аспекту першого варіанту здійснення R^4 вибраний із $-N(R^8)(C_3$ - C_6 циклоалкілу), $-C_3$ - C_6 алкілу, $-(C_0$ - C_1 алкілен)-гетероциклілу й $-(C_0$ - C_1 алкілен)-гетероарилу, де R^8 являє собою водень або $-C_1$ - C_4 алкіл; будь-яка алкільна або алкіленова частина R^4 необов'язково й незалежно заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо й $-N(R^9)_2$, де кожен R^9 незалежно вибраний із водню й C_1 - C_4 алкілу; будь-яка гетероциклільна частина R^4 містить щонайменше один атом азоту в кільці й необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_1 - C_4 алкілу й оксо; і будь-яка гетероарильна частина R^4 містить щонайменше один атом азоту в кільці й необов'язково заміщена одним або декількома C_1 - C_4 алкілами. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять другий.

[0058] Відповідно до двадцять четвертого аспекту першого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_4 алкілу, галоген- C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 тіоалкокси, гідроксилу, аміно, C_1 - C_4 алкіламіно, C_1 - C_4 діалкіламіно, сульфгідрилу, ціано, C_6 арилу й C_5 - C_6 гетероарилу. Значення змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять третій.

[0059] Відповідно до двадцять п'ятого аспекту першого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, C_1 - C_4 алкілу, $-CF_3$, аміно й ціано. Значення змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять четвертий.

[0060] Другий варіант здійснення за даним винаходом являє собою сполуку структурної формули II,



або її фармацевтично прийнятну сіль, де

кожен із R^{1a} і R^{1b} незалежно вибраний із галогену; галогеналкілу; $-(CH_2)_{1-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}$ -карбоциклілу, який може бути заміщений R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}$ -арилу, який може бути заміщений R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}$ -гетероциклілу, який може бути заміщений R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}$ -гетероарилу, який може бути заміщений R^0 ; $-CH=CH$ -карбоциклілу, який може бути заміщений R^0 ; $-CH=CH$ -арилу, який може бути заміщений R^0 ; $-CH=CH$ -гетероциклілу, який може бути заміщений R^0 ; $-CH=CH$ -гетероарилу, який може бути заміщений R^0 ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(OR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)C(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)CH_2C(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(OR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(NH)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}P(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}P(O)R^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)R^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}ON(R^0)_2$ і $-(CH_2)_{0-4}C(O)O-N(R^0)_2$, де

кожен R^0 незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний радикал, $-CH_2$ -карбоцикліл, $-CH_2$ -арил, $-CH_2$ -гетероцикліл, $-CH_2$ -гетероарил, $-O(CH_2)_{0-1}$ -карбоцикліл, $-O(CH_2)_{0-1}$ -арил, $-O(CH_2)_{0-1}$ -

гетероцикліл, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -гетероарил, карбоцикліл, арил, гетероцикліл або гетероарил, або два незалежних випадки R° , взятих разом з атомом(ами) між ними, утворюють 3-12-членний карбоцикліл, арил, гетероцикліл або гетероарил; і

кожен R° , і кожне кільце утворене двома незалежними випадками R° , взятих разом з атомом(ами) між ними, необов'язково й незалежно заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, CN, OH, незаміщеного C_1 - C_3 алкілу, галоген- C_1 - C_3 алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}$ (незаміщеного C_1 - C_3 алкілу), $-\text{N}$ (незаміщеного C_1 - C_3 алкілу) $_2$, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 алкілу, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу), $-\text{C}(\text{O})$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу), $-\text{O}$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу) й $-\text{S}$ -(незаміщеного C_1 - C_3 алкілу); і

m дорівнює 0 або 1.

Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в будь-якому його аспекті.

[0061] Відповідно до першого аспекту другого варіанту здійснення m дорівнює 1. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або у другому варіанті здійснення.

[0062] Відповідно до другого аспекту другого варіанту здійснення R^{1a} являє собою галоген або $-\text{C}_1$ - C_4 галогеналкіл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті.

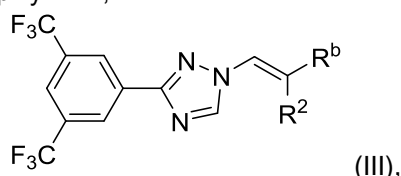
[0063] Відповідно до третього аспекту другого варіанту здійснення R^{1a} являє собою $-\text{C}_1$ - C_4 галогеналкіл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в першому, або в другому його аспекті.

[0064] Відповідно до четвертого аспекту другий варіант здійснення R^{1b} являє собою $-\text{C}_1$ - C_4 галогеналкіл або $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкіл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

[0065] Відповідно до п'ятого аспекту другого варіанту здійснення R^{1b} являє собою $-\text{C}_1$ - C_4 галогеналкіл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[0066] Відповідно до шостого аспекту другого варіанту здійснення R^{1a} являє собою $-\text{CF}_3$, і R^{1b} являє собою $-\text{CF}_3$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятий.

[0067] Третій варіант здійснення за даним винаходом являє собою сполуку структурної формули III,



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^b вибраний із $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ і $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{S}(\text{O})_{1-2}-\text{R}^4$; де

R^4 вибраний із $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{циклоалкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкіл})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{циклоалкілу})$, $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкілен})$ -карбоциклілу, $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкілен})$ -гетероциклілу, $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкілен})$ -арилу й $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{алкілен})$ -гетероарилу;

кожен із R^5 і R^6 незалежно вибраний із водню, C_1 - C_4 алкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, карбоциклілу, арилу, гетероциклілу й гетероарилу; або

R^5 і R^6 взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, утворюють гетероцикліл або гетероарил; і

кожен R^7 незалежно являє собою водень або C_1 - C_4 алкіл; і

R^2 являє собою необов'язково заміщений C_5 - C_{15} гетероарил, де,

якщо не вказано інше, кожен алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, карбоцикліл, арил, циклоалкіл, гетероцикліл і гетероарил є необов'язково і незалежно заміщеним.

Альтернативні значення для змінних у структурній формулі III описані в першому варіанті здійснення або будь-якому його аспекті.

[0068] Відповідно до першого аспекту третього варіанту здійснення R^b являє собою $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$; або $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; або $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}(\text{R}^6)$, і R^6 являє собою необов'язково заміщений гетероарил; або $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, або $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_{1-2}-\text{R}^4$, і R^4 вибраний із

необов'язково заміщеного $-N(H)(C_3-C_6\text{циклоалкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{алкіл})(C_3-C_6\text{циклоалкілу})$, $-C_1-C_6\text{алкілу}$, $-(C_0-C_4\text{алкілен})$ -гетероциклілу й $-(C_0-C_4\text{ алкілен})$ -гетероарилу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення.

5 [0069] Відповідно до другого аспекту третього варіанту здійснення R^b являє собою $-C(O)NH_2$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті.

[0070] Відповідно до третього аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно
10 вибраними з групи, що складається з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в першому, або в другому його аспекті.

[0071] Відповідно до четвертого аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно
15 вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

[0072] Відповідно до п'ятого аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл,
20 оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл або оксадіазоліл. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[0073] Відповідно до шостого аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно
25 вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятий.

[0074] Відповідно до сьомого аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл або триазиніл. Значення
30 решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шостий.

[0075] Відповідно до восьмого аспекту третього варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений галогеном, $C_1-C_4\text{алкілом}$, $C_1-C_4\text{алкоксі}$, $C_1-C_4\text{тіоалкоксі}$, гідроксилем, аміно, $C_1-C_4\text{алкіламіно}$, $C_1-C_4\text{діалкіламіно}$, сульфгідрилом або ціано. Значення решти змінних описані в
35 першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сьомий.

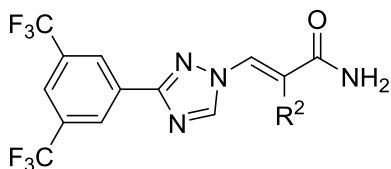
[0076] Відповідно до дев'ятого аспекту третього варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений галогеном, $C_1-C_4\text{алкілом}$ або $C_1-C_4\text{алкоксі}$. Значення решти змінних описані в
40 першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по восьмий.

[0077] Відповідно до десятого аспекту третього варіанту здійснення R^b являє собою $-C(O)OH$; або $-C(O)NH_2$; або $-C(O)-NH-NH(R^6)$, і R^6 являє собою необов'язково заміщений $C_5-C_6\text{гетероарил}$; або $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$, або $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, і R^4 вибраний із
45 необов'язково заміщеного $-N(H)(C_3-C_6\text{циклоалкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{алкіл})(C_3-C_6\text{циклоалкілу})$, $-C_1-C_6\text{алкілу}$, $-(C_0-C_4\text{алкілен})-(C_3-C_7)\text{гетероциклілу}$ й $-(C_0-C_4\text{алкілен})-(C_5-C_6)\text{гетероарилу}$. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дев'ятий.

[0078] Відповідно до одинадцятого аспекту третього варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $C_1-C_4\text{алкілу}$, галоген- $C_1-C_4\text{алкілу}$, $C_1-C_4\text{алкоксі}$, $C_1-C_4\text{тіоалкоксі}$, гідроксилу, аміно, $C_1-C_4\text{алкіламіно}$, $C_1-C_4\text{діалкіламіно}$, сульфгідрилу, ціано, $C_6\text{арилу}$ й $C_5-C_6\text{гетероарилу}$. Значення решти змінних описані в першому
50 варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по десятий.

[0079] Відповідно до дванадцятого аспекту третього варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, $C_1-C_4\text{алкілу}$, $-CF_3$, аміно й ціано. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому
55 його аспекті, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по одинадцятий.

[0080] Четвертий варіант здійснення за даним винаходом являє собою сполуку структурної формули IV,



(IV),

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^2 вибраний із необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного арилу.

[0081] Відповідно до першого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений C_5 - C_{15} гетероарил.

[0082] Відповідно до другого аспекту третього варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки.

[0083] Відповідно до третього аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки.

[0084] Відповідно до четвертого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл або оксадіазоліл.

[0085] Відповідно до п'ятого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню й сірки.

[0086] Відповідно до шостого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл або триазиніл.

[0087] Відповідно до сьомого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_4 алкілу, галоген- C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкоксі, C_1 - C_4 тіоалкоксі, гідроксилу, аміно, C_1 - C_4 алкіламіно, C_1 - C_4 діалкіламіно, сульфгідрилу, ціано, C_6 арилу й C_5 - C_6 гетероарилу. Значення й альтернативні значення для R^2 описані у варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-яких їх аспектах, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шостий.

[0088] Відповідно до восьмого аспекту четвертого варіанту здійснення R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, C_1 - C_4 алкілу, $-CF_3$, аміно й ціано. Значення й альтернативні значення для R^2 описані в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-яких їх аспектах, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сьомий.

[0089] Ілюстративні сполуки наведені в таблиці А й таблиці 1.

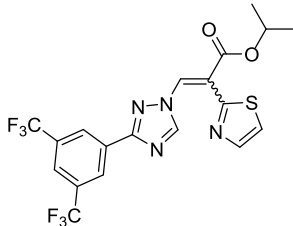
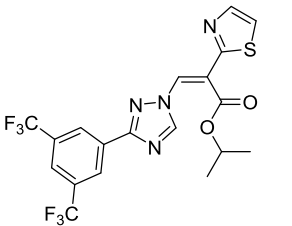
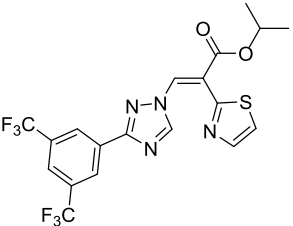
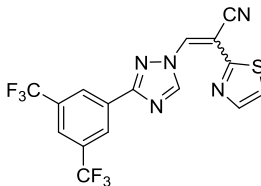
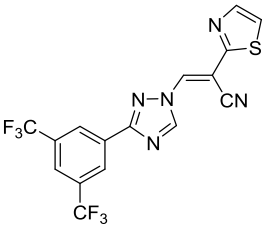
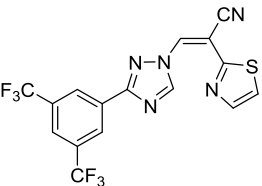
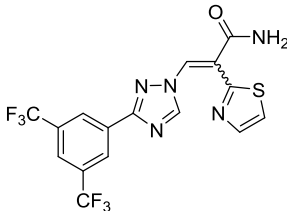
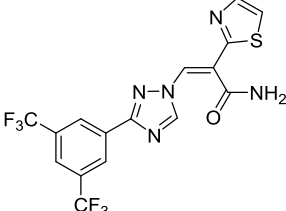
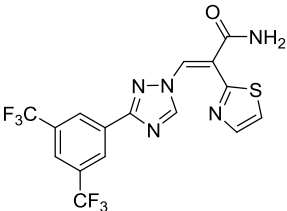
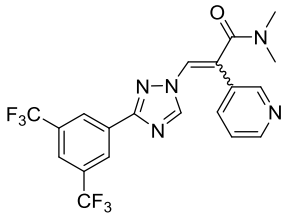
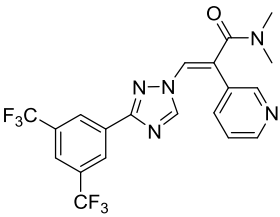
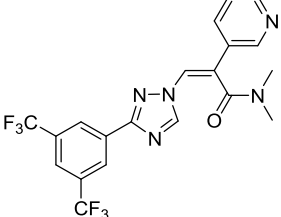
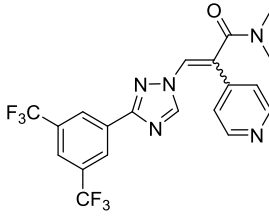
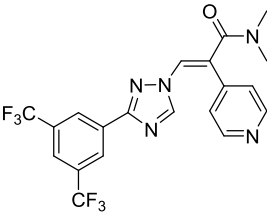
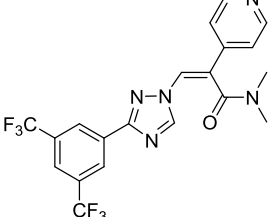
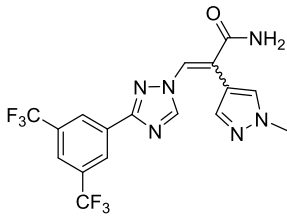
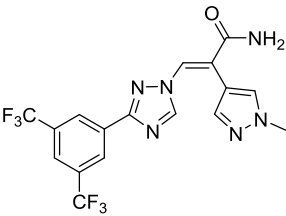
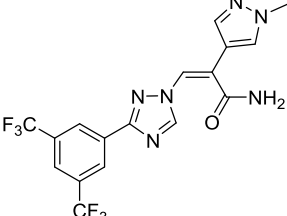
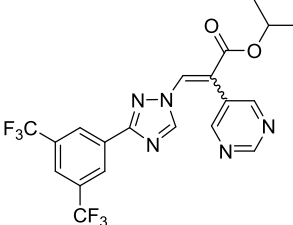
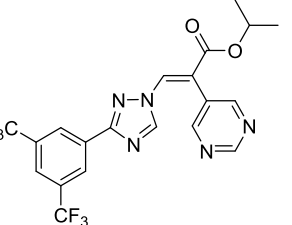
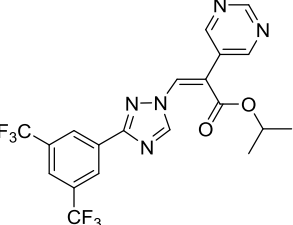
Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер

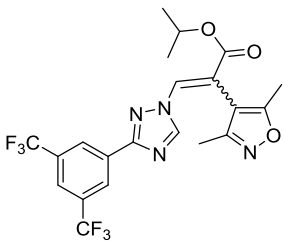
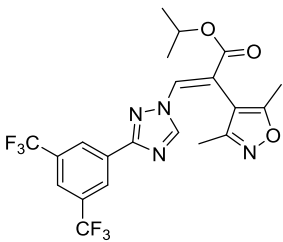
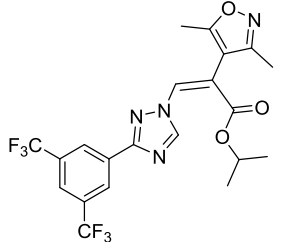
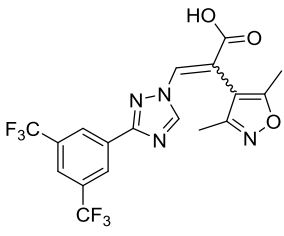
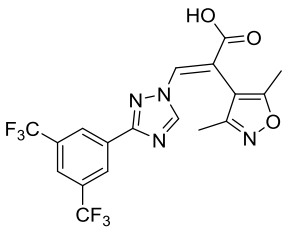
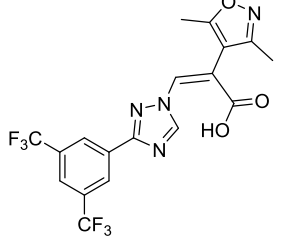
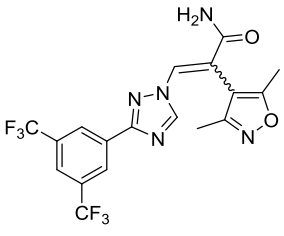
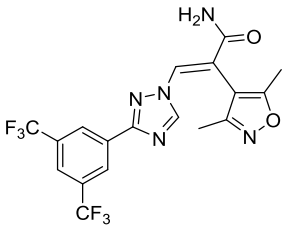
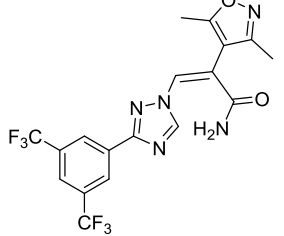
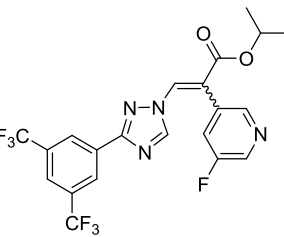
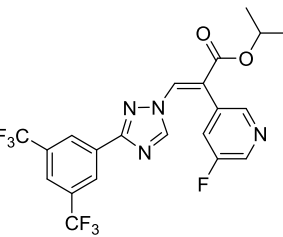
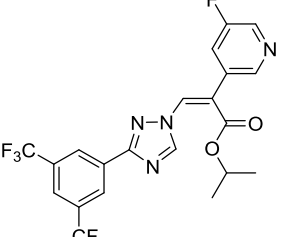
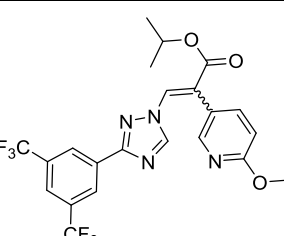
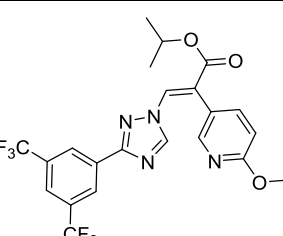
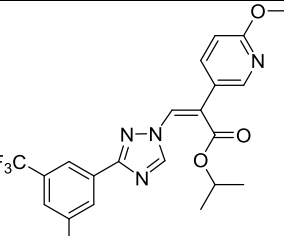
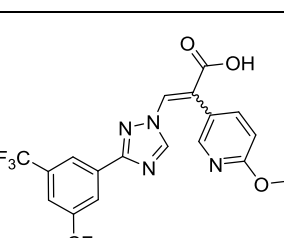
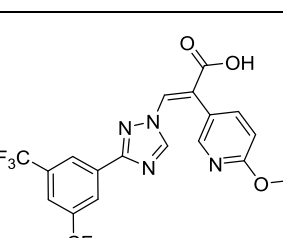
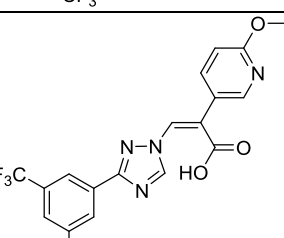
Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер

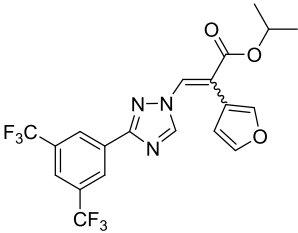
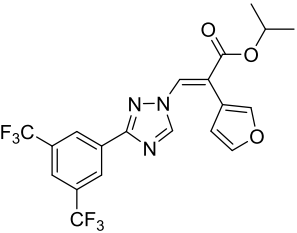
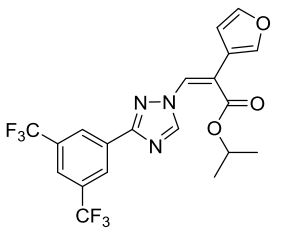
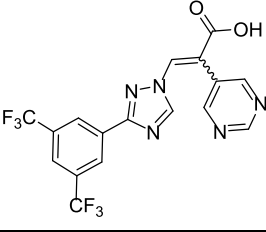
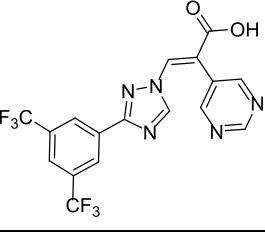
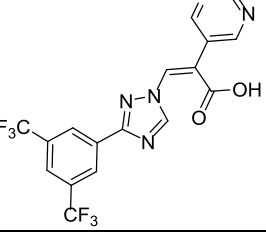
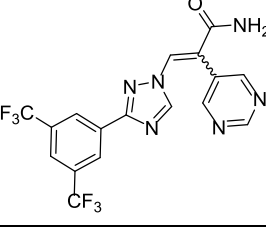
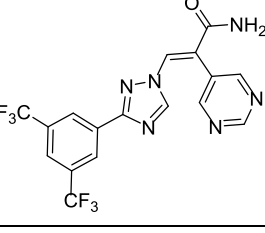
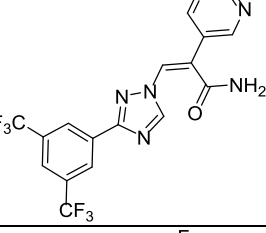
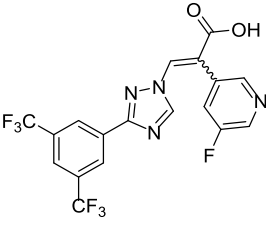
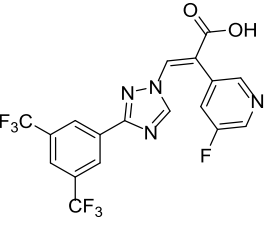
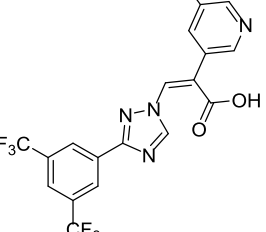
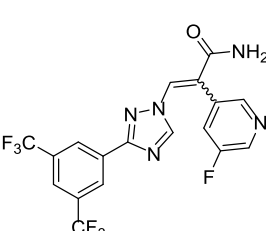
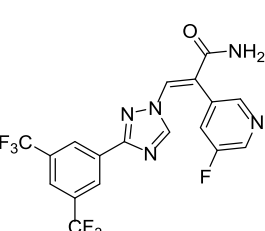
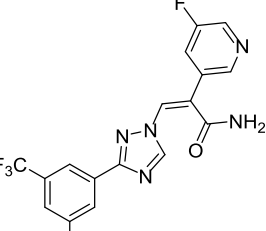
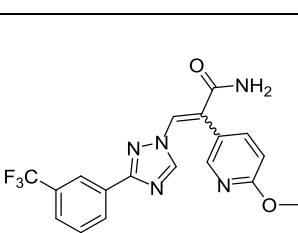
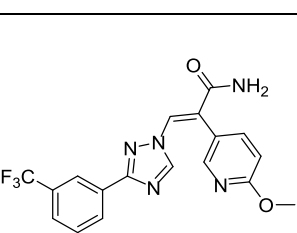
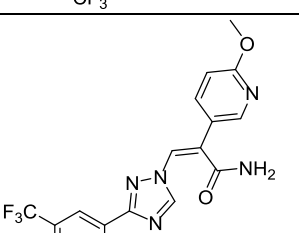
Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер
		
		
		
		
		
		
		

Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер
		
		
		
		
		
		

Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер
		
		
		
		
		
		

Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер

Таблица А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер

Таблица А

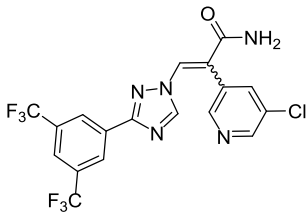
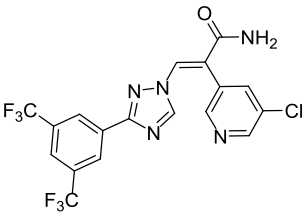
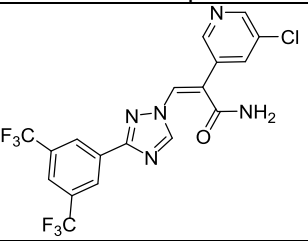
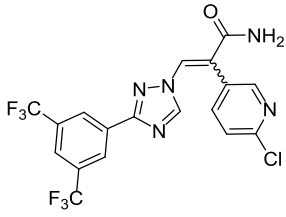
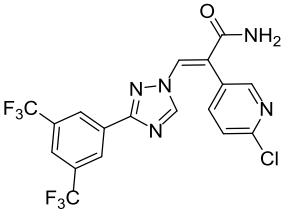
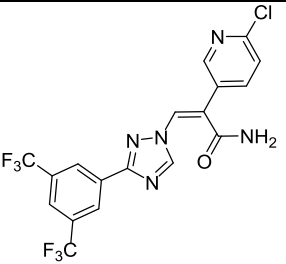
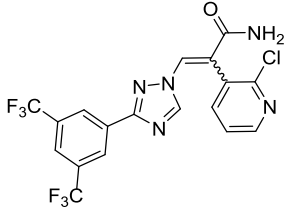
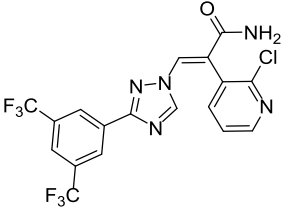
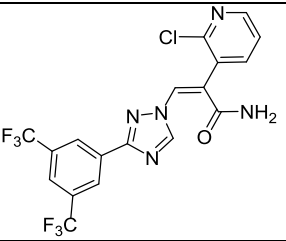
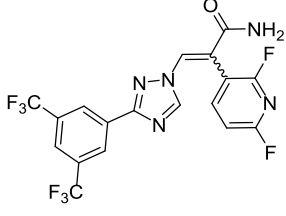
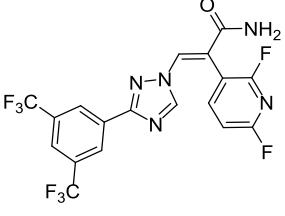
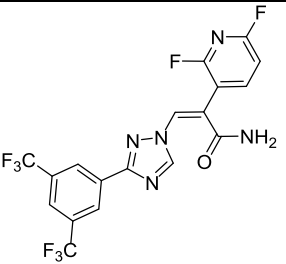
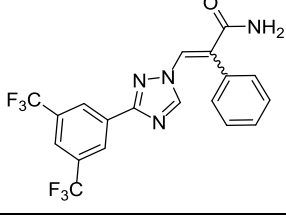
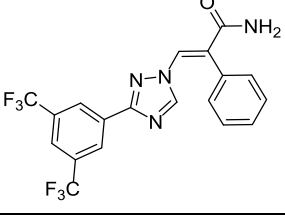
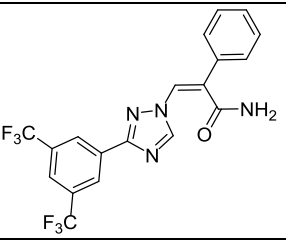
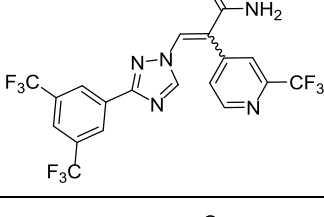
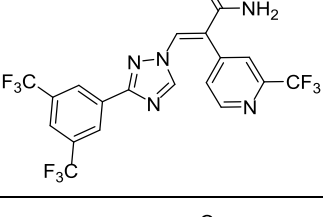
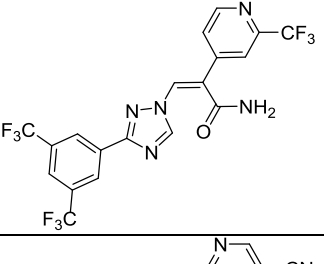
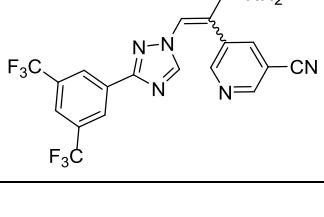
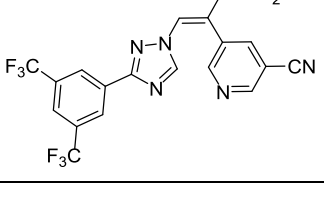
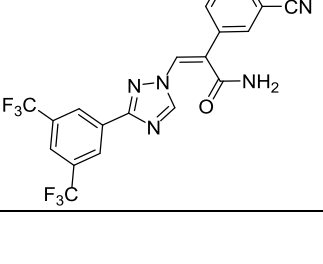
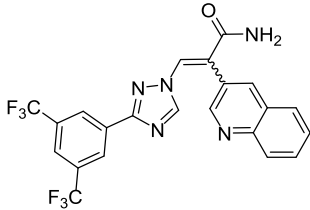
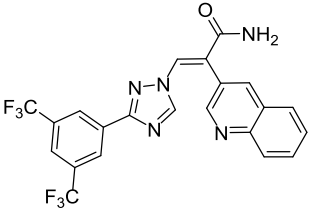
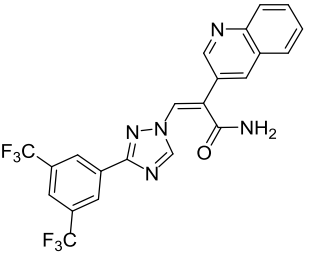
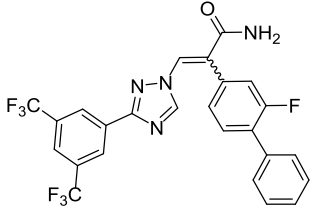
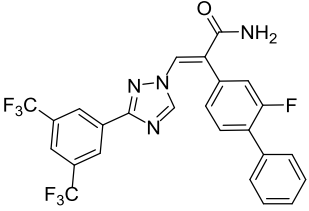
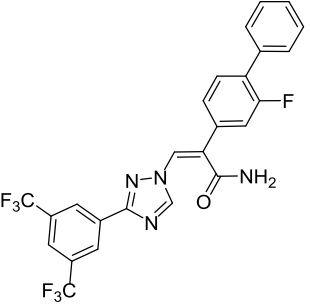
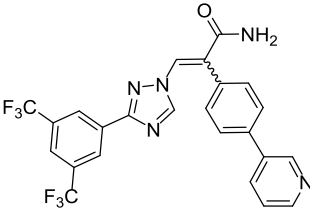
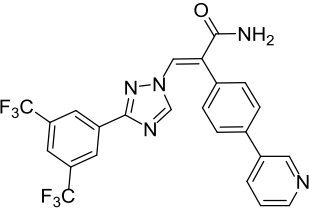
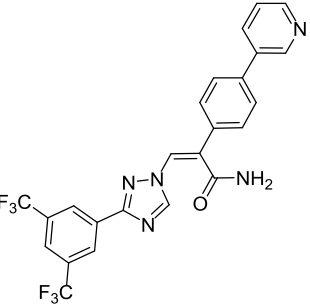
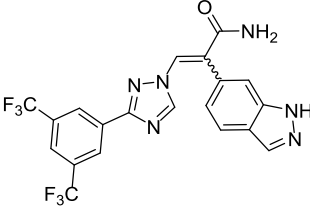
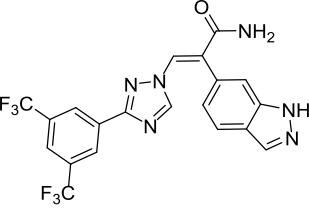
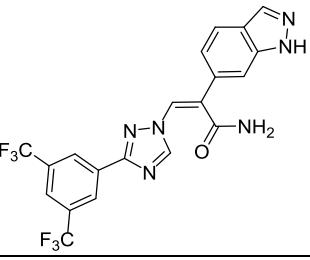
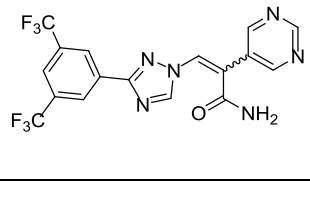
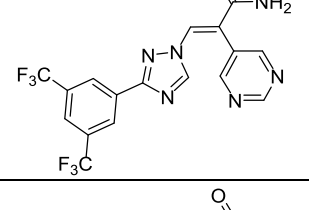
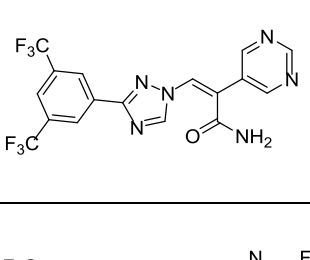
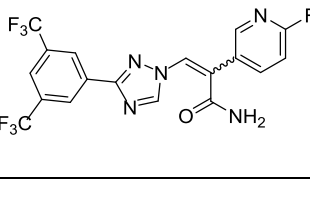
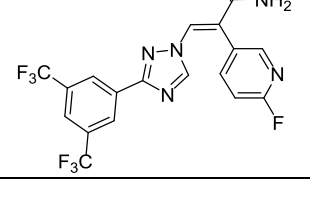
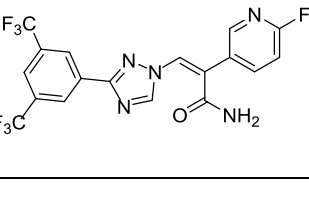
Структура	Е-ізомер	Z-ізомер
		
		
		
		
		
		
		

Таблица А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер
		
		
		
		
		
		

Таблиця А

Структура	Е-ізомер	Z-ізомер

Сполуки та визначення

[0090] Сполуки за даним винаходом включають сполуки, які в загальному описані вище, й додатково пояснені на прикладах класів, підкласів і функціональних груп, описаних в даному документі. У контексті даного документа, наступні визначення слід застосовувати, якщо не вказано інше. Для цілей даного винаходу хімічні елементи вказані відповідно до періодичної таблиці елементів, версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включений у даний документ за допомогою посилання.

[0091] Якщо в межах даного опису не вказано інше, використана в даному описі номенклатура загалом відповідає прикладам і правилам, наведеним у Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979, яка включена в даний документ за допомогою посилання з метою ілюстрації назв хімічних структур і правил назви хімічних структур. Необов'язково назву сполуки можна утворювати шляхом використання програм для присвоєння назви хімічним сполукам: ACD/ChemSketch, версія 5.09/вересень 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Торонто, Канада.

[0092] Сполуки за даним винаходом можуть мати центри асиметрії, осі хіральності й площини хіральності (наприклад, як описано в: E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190) і зустрічаються у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, і у вигляді окремих діастереоізомерів або енантіомерів із всіма можливими ізомерами та їх сумішами, у тому числі оптичними ізомерами, що включені у даний винахід.

[0093] У контексті даного документа термін "аліфатичний радикал" або "аліфатична група" означає одновалентний вуглеводневий радикал, який являє собою прямий ланцюг (тобто нерозгалужений), розгалужений або циклічний (у тому числі конденсований, містковий і спіро-конденсований поліциклічний). Аліфатична група може бути насиченою або може містити один або декілька ненасичених фрагментів, але не ароматичних. Якщо не вказано інше, аліфатичні групи містять 1-12 атомів вуглецю. Проте, відповідно до деяких варіантів здійснення аліфатична група містить 1-6 або 2-8 атомів вуглецю. Відповідно до деяких варіантів здійснення аліфатичні групи містять 1-4 атоми вуглецю, і відповідно до інших варіантів здійснення аліфатичні групи містять 1-3 атоми вуглецю. Придатні аліфатичні групи включають без обмеження нерозгалужену або розгалужену, алкільну, алкенільну й алкінільну групи, і гібриди з цих груп, як наприклад (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл.

[0094] У контексті даного документа термін "алкіл", якщо не вказано інше, означає

нерозгалужені або розгалужені насичені одновалентні вуглеводневі радикали, зазвичай C_1 - C_{12} , переважно C_1 - C_6 . Власне " C_1 - C_6 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6). Приклади алкільних груп включають без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл і трет-бутил.

[0095] У контексті даного документа "алкокси" означає групу "алкіл-О-", для якої алкіл визначений вище. Приклади алкокси включають метокси та етокси.

[0096] У контексті даного документа термін "алкеніл" означає насичений нерозгалужений ланцюг або розгалужений ациклічний вуглеводень із 2-12 атомами вуглецю, і який має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Алкенільні групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками. Термін "алкеніл" охоплює радикали, що містять подвійні зв'язки вуглець-вуглець у положенні "цис" або "транс", або в якості альтернативи, у "E" та "Z" конфігураціях. Якщо алкенільна група включає більше ніж один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, кожен подвійний зв'язок вуглець-вуглець незалежно являє собою подвійний зв'язок у цис- або транс-положенні або їх поєднання.

[0097] У контексті даного документа термін "алкініл" означає насичений нерозгалужений ланцюг або розгалужений ациклічний вуглеводень із 2-12 атомами вуглецю, і який має щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Алкінільні групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками.

[0098] У контексті даного документа термін "алкілен" відноситься до алкільної групи з 2-12 атомами вуглецю й двома точками приєднання до іншої частини сполуки. Необмежуючі приклади алкіленових груп включають метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), н-пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$), ізопропілен ($-CH_2CH(CH_3)-$) тощо. Алкіленові групи необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками.

[0099] У контексті даного документа термін "аміно" відноситься до фрагменту хімічної сполуки з формулою $-N(R)_2$, в якому кожен R незалежно вибраний із водню й C_1 - C_4 алкілу.

[00100] У контексті даного документа термін "арил", окремо або у поєднанні, означає карбоциклічну ароматичну систему, яка містить одне або декілька кілець, які можуть бути зв'язані лінійно або сконденсовані. Відповідно до конкретних варіантів здійснення арил має вигляд одного, двох або трьох кілець. Відповідно до одного аспекту арил має від шести до дванадцяти атомів у кільці. Термін "арил" охоплює ароматичні радикали, як наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл, фенантрин, антрин і аценафтил. Арильна група необов'язково може бути заміщена як визначено й описано в даному документі.

[00101] Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикліл", "карбоцикло" і "карбоциклічний", що використовуються окремо або як частина більшого фрагмента, відносяться до насиченої або частково ненасиченої циклічної аліфатичної моноциклічної або біциклічної кільцевої системи, описаної в даному документі, яка містить від 3 до 12 членів, при цьому аліфатична кільцева система є необов'язково заміщеною, як визначено і описано в даному документі. Циклоаліфатичні групи включають без обмеження циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил і циклоалкеніл, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл і циклооктадієніл. Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикліл", "карбоцикло" і "карбоциклічний" також включають аліфатичні кільця, конденсовані з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями, як наприклад, декагідронафтил, тетрагідронафтил, декалін або біцикло[2.2.2]октан.

[00102] У контексті даного документа термін "циклоалкіл" означає насичені циклічні вуглеводні, тобто сполуки, в яких всі атоми кільця являють собою вуглець. Приклади циклоалкілу включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Відповідно до деяких варіантів здійснення циклоалкіл необов'язково може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи -OH, -SH, галогену, аміно, нітро, ціано, C_1 - C_{12} алкілу, C_2 - C_{12} алкенілу або C_2 - C_{12} алкінілу, C_1 - C_{12} алкокси, C_1 - C_{12} галогеналкілу й C_1 - C_{12} галогеналкокси.

[00103] У контексті даного документа термін "галогено" або "галоген" означає галоген і включає, наприклад, і без обмеження, фтор, хлор, бром, йод тощо, як в радіоактивній, так і нерадіоактивній формах. Відповідно до переважного варіанту здійснення галоген вибраний із групи, що складається з фтору, хлору й бром.

[00104] У контексті даного документа термін "галогеналкіл" включає алкіл, заміщений одним або декількома F, Cl, Br або I, де алкіл визначений вище.

[00105] У контексті даного документа термін "гетероарил" відноситься до ароматичної групи, що містить один або декілька гетероатомів (наприклад, один або декілька гетероатомів, незалежно вибраних із O, S і N). Гетероарильна група може бути моноциклічною або

поліциклічною, наприклад, моноциклічним гетероарильним кільцем, сконденсованим із одним або декількома карбоциклічними ароматичними групами або іншими моноциклічними гетероарильними групами. Гетероарильні групи за даним винаходом можуть також включати кільцеві системи, заміщені одним або декількома фрагментами оксо. Відповідно до одного аспекту гетероарил містить від п'яти до п'ятнадцяти атомів кільця й переважно 5 або 6 атомів кільця. Приклади гетероарильних груп включають без обмеження піридиніл, піридазиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індолил, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндолил, пуриніл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалиніл, нафтирідиніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, бензофурил, фуропіридиніл, піролопіримідиніл й азаіндолил. Наступні гетероарильні групи можуть бути С-приєднаними або N-приєднаними (де це можливо). Наприклад, група, отримана з піролу, може являти собою пірол-1-іл (N-приєднаний) або пірол-3-іл (С-приєднаний).

[00106] "Гетероцикліл" означає циклічне 3-12-членне насичене або ненасичене аліфатичне кільце, що містить 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів (наприклад, один або декілька гетероатомів, незалежно вибраних із О, S і N). Якщо один гетероатом являє собою S, він необов'язково може бути моно- або диоксигенованим (тобто -S(O)- або -S(O)₂-). Гетероцикліл може бути моноциклічним або поліциклічним, в цьому випадку кільця можуть бути з'єднані лінійно, або можуть бути конденсовані, або можуть бути спіро-конденсовані. Відповідно до одного аспекту гетероцикліл являє собою три-семичленну кільцеву систему. Ілюстративні гетероцикліли включають, наприклад, і без обмеження, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл тощо.

[00107] "Гідроксил" означає -ОН.

[00108] "Оксо" означає =О.

[00109] "Тіоалкоксі" означає -S-алкіл, в якому алкіл визначений вище.

[00110] Слід розуміти, що замісники й ділянки заміщення сполук за даним винаходом можуть бути вибрані фахівцем в даній галузі техніки для отримання сполук, які є хімічно стабільними, і які можуть бути легко синтезовані за допомогою методик, відомих із рівня техніки, а також способів, наведених нижче. В цілому, термін "заміщений", незалежно від того, передусім йому термін "необов'язково" або ні, означає, що один або декілька атомів водню в зазначеному фрагменті заміщені відповідним замісником. Якщо не вказано інше, "необов'язково заміщена група" може містити відповідний замісник у кожному положенні групи, що заміщують, і якщо більш ніж одне положення в будь-якій зазначеній структурі може бути заміщене більш ніж одним замісником, вибраним із зазначеної групи, даний замісник може бути або однаковим, або відмінним у кожному положенні. В якості альтернативи, "необов'язково заміщена група" може бути незаміщеною.

[00111] Комбінації замісників, передбачені в даному винаході, переважно є такими, що в результаті приводять до утворення стабільних або можливих з погляду хімічного синтезу сполук. Якщо сам по собі замісник заміщений більше ніж однією групою, то слід розуміти, що таке різноманіття груп може бути на одному атомі вуглецю або на різних атомах вуглецю, за умови отримання стабільної структури. У контексті даного документа термін "стабільний" відноситься до сполук, які фактично не змінюються за впливу умов для їх отримання, визначення і, відповідно до певних варіантів здійснення, їх виділення, очищення й застосування для однієї або декількох цілей, розкритих в даному документі.

[00112] Відповідні одновалентні замісники за атомом вуглецю, що може бути заміщений, "необов'язково заміщеної групи" незалежно являють собою галоген; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O(CH₂)₀₋₄R°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, який може бути заміщений R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph, який може бути заміщений R°; -CH=CHPh, який може бути заміщений R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-піридил, який може бути заміщений R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR-, SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°, -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; SiR°₃; -(C₁₋₄нерозгалужений або розгалужений алкілен)O-N(R°)₂ або -(C₁₋₄нерозгалужений або розгалужений алкілен)C(O)O-N(R°)₂, де кожен R° може бути заміщений як визначено нижче і

незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний радикал, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членне гетероарильне кільце), або 5-6-членне насичене, частково ненасичене, або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки, або, не враховуючи визначення вище, два незалежних випадки R° , взятих разом з атомом(ами) між ними, утворюють 3-12-членне насичене, частково ненасичене, або арильне моноциклічне або біциклічне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки, які можуть бути заміщені як визначено нижче.

[00113] Відповідні одновалентні замісники за R° (або кільцем, утвореним двома незалежними випадками R° , що взяті разом із атомами між ними) незалежно являють собою галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}\text{нерозгалужений або розгалужений алкілен})C(O)OR^\bullet$ або $-SSR^\bullet$, де кожен R^\bullet є незаміщеним, або якщо йому передус “галоген”, то він заміщений лише одним або декількома галогенами, і незалежно вибраний із C_{1-4} аліфатичного радикала, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки. Відповідні двовалентні замісники за насиченим атомом вуглецю у R° включають $=O$ і $=S$.

[00114] Відповідні двовалентні замісники за насиченим атомом вуглецю “необов'язково заміщеної групи” включають наступні: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$ і $-S(C(R^\bullet_2))_{2-3}S-$, де кожен незалежний тип R^\bullet вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичного радикала, який може бути заміщений як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки. Придатні двовалентні замісники, зв'язані з сусідніми атомами вуглецю, що можуть бути заміщені, “необов'язково заміщеної” групи, включають: $-O(CR^\bullet_2)_{2-3}O-$, де кожен незалежний тип R^\bullet вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичного радикала, який може бути заміщений як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки.

[00115] Придатні замісники за аліфатичною групою R^\bullet включають галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ і $-NO_2$, де кожен R^\bullet є незаміщеним або якщо йому передус “галоген”, то він заміщений лише одним або декількома галогенами, і незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичний радикал, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки.

[00116] Відповідні замісники на атомі азоту, що може бути заміщений, “необов'язково заміщеної групи” включають $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ і $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; де кожен R^\dagger незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний радикал, який може бути заміщений як визначено нижче, незаміщений- OPh або незаміщене 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки, або не враховуючи наведених вище визначень, два незалежних випадки R^\dagger , взятих разом з атомом(ами) між ними, утворюють незаміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене, або арильне моноциклічне, або біциклічне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки.

[00117] Придатні замісники за аліфатичною групою R^\dagger незалежно являють собою галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ або $-NO_2$, де кожен R^\bullet є незаміщеним, або, якщо йому передус “галоген”, то він заміщений лише одним або декількома галогенами, й незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичний радикал, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню й сірки.

[00118] Переважні замісники за гетероарилом можуть бути вибрані з групи, що складається з $-OH$, $-SH$, нітро, галогену, аміно, ціано, C_1 - C_{12} алкілу, C_2 - C_{12} алкенілу, C_2 - C_{12} алкінілу, C_1 - C_{12} алкоксі, C_1 - C_{12} галогеналкілу, C_1 - C_{12} галогеналкоксі й C_1 - C_{12} тіоалкоксі. Переважні замісники за алкілом, алкіленом і гетероциклілом включають переважні замісники за гетероарилом і оксо. Відповідно до одного варіанту здійснення замісник за алкілом, алкіленом, гетероциклілом або гетероарилом являє собою аміногрупу формули $-N(R)_2$, в якій кожен R незалежно вибраний із водню й C_1 - C_4 алкілу.

[00119] У контексті даного документа термін “фармацевтично прийнятна сіль” відноситься до солей, які в межах медичної точки зору є придатними для застосування в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, які відповідають обґрунтованому співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично

прийнятні солі добре відомі з рівня техніки. Наприклад, S. M. Berge et al., детально описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включеної в даний документ за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу включають солі, отримані із придатних неорганічних і органічних кислот і основ. У прикладах

5 фармацевтично прийнятних, нетоксичних солей приєднання кислот представлені солі з аміногрупами, утворені за допомогою неорганічних кислот, як наприклад, хлоридна кислота, бромідна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота й перхлоратна кислота, або за допомогою органічних кислот, як наприклад, оцтова кислота, трифтороцтова кислота (2,2,2-трифтороцтова кислота), щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна

10 кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або шляхом застосування інших способів, що застосовують у рівні техніки, як наприклад, іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідройодидні, 2-гідрокси-етансульфонатні, лактобінатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, трифторацетатні (2,2,2-трифторацетатні), ундеканоатні, валератні тощо.

[00120] Солі, отримані за допомогою відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонієві й $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$ - солі. Типові солі лужних і лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. Додатково фармацевтично

25 прийнятні солі включають, якщо це доцільно, катіони нетоксичного амонію, четвертинного амонію та аміну, утворені шляхом використання протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

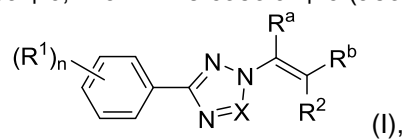
[00121] Якщо не вказано інше, структури, зображені в даному документі, також передбачають включення всіх ізомерних (наприклад, енантіомерних, діастереоізомерних і

30 геометричних (або конформаційних)) форм даних структур; наприклад, R- і S-конфігурації для кожного центру асиметрії, Z- і E-ізомери з подвійним зв'язком, і Z- й E-конформаційні ізомери. Отже, окремі стереоізомери, а також суміші енантіомерних, діастереоізомерних і геометричних (або конформаційних) форм за даним винаходом включені в обсяг даного винаходу. Якщо не вказано інше, всі таутомерні форми сполук за даним винаходом включені в обсяг даного

35 винаходу.

[00122] Якщо спеціально не вказано інше, (за допомогою хімічної назви або іншої ознаки, що вказує на подвійний зв'язок, як приклад), кожна структурна формула, що застосовується в даному документі, має на увазі включення сполук із подвійним зв'язком вуглець-вуглець (наприклад, екзоциклічним подвійним зв'язком) що має конфігурацію, яка являє собою цис (або

40 Z), транс (або E) або суміш цис і транс. Наприклад, формула I:



має на увазі позначення як

, так і

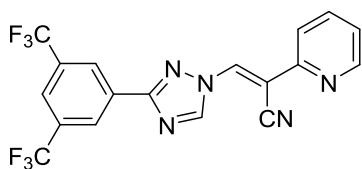
та їх

сумішей. Так само, наступні структурні формули:

і

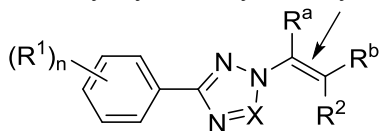
і

, мають на увазі позначення і



, і їх сумішей.

[00123] У контексті даного документа “екзоциклічний подвійний зв’язок” відноситься до подвійного зв’язку вуглець-вуглець у сполуці формули I, зазначеного стрілкою в наступній



структурі:

. Відповідно до деяких описаних в даному документі варіантів здійснення екзоциклічний подвійний зв’язок знаходиться в цис-конфігурації. Відповідно до інших описаних в даному документі варіантів здійснення екзоциклічний подвійний зв’язок знаходиться в транс-конфігурації.

[00124] Конфігурація екзоциклічного подвійного зв’язку сполук 7, 104, 124 і 153 визначили за допомогою рентгеноструктурної кристалографії. Пояснення на прикладі відображає, чи існує екзоциклічний подвійний зв’язок у сполуках 7, 104, 125 в 153 в цис- або транс-конфігурації, шляхом зазначення конфігурації екзоциклічного подвійного зв’язку в хімічній назві, що відноситься до сполук 7, 104, 124 і 153.

[00125] Сполука 7 і сполука 104 виступають в якості проміжних продуктів синтезу інших сполук, описаних в даних прикладах (наприклад, сполук 115, 123, 124 і т. д.) Не заглиблюючись у яку-небудь конкретну теорію, вважають, що, (і ґрунтуючись на результатах рентгеноструктурної кристалографії) реакції, що застосовують для перетворення сполуки 7 або сполуки 104, наприклад, у наступні сполуки (в якості прикладу, такі сполуки, як 115, 123 і 124), проводять стереоспецифічно. У зв’язку з цим можливим є присвоєння конфігурації екзоциклічним подвійним зв’язкам в багатьох сполуках, описаних в прикладах. Там, де це можливо, в якості прикладів показано, чи існує подвійний екзоциклічний зв’язок у конкретній сполуці в цис- або транс-конфігурації, шляхом зазначення конфігурації екзоциклічного подвійного зв’язку в хімічній назві, що належить даній сполуці.

[00126] У контексті даного документа “цис” або “цис-конфігурація” належить до подвійного зв’язку вуглець-вуглець, зазвичай, екзоциклічного подвійного зв’язку, який переважно перебуває в цис формі. Відповідно до деяких варіантів здійснення більш ніж близько 85% молекул сполуки в суміші сполуки мають подвійний зв’язок вуглець-вуглець (наприклад, екзоциклічний подвійний зв’язок), що перебуває у цис формі. Відповідно до деяких варіантів здійснення більш ніж близько 90%, більш ніж близько 95%, більш ніж близько 98%, більш ніж близько 99%, більш ніж близько 99,5% або більш ніж близько 99,8% молекул сполуки в суміші сполуки мають подвійний зв’язок вуглець-вуглець (наприклад, екзоциклічний подвійний зв’язок), що перебуває у цис формі.

[00127] У контексті даного документа “транс” або “транс-конфігурація” належить до подвійного зв’язку вуглець-вуглець, зазвичай, екзоциклічного подвійного зв’язку, який переважно перебуває в транс формі. Відповідно до деяких варіантів здійснення більш ніж близько 85% молекул сполуки в суміші сполуки мають подвійний зв’язок вуглець-вуглець (наприклад, екзоциклічний подвійний зв’язок), що перебуває у цис формі. Відповідно до деяких варіантів здійснення більш ніж близько 90%, більш ніж близько 95%, більш ніж близько 98%, більш ніж близько 99%, більш ніж близько 99,5% або більш ніж близько 99,8% молекул сполуки в суміші сполуки мають подвійний зв’язок вуглець-вуглець (наприклад, екзоциклічний подвійний зв’язок), що перебуває у цис формі.

[00128] Крім того, якщо не вказано інше, структури, зображені в даному документі, також мають на увазі включення сполук, які відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки за структурою за даним винаходом, що включають заміщення водню на дейтерій або тритій, або заміщення вуглецю на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений вуглецем, включені в обсяг даного винаходу. Такі сполуки застосовують, наприклад, у якості аналітичних засобів, у якості зондів у біологічних аналізах або в якості терапевтичних засобів відповідно до даного винаходу.

[00129] Термін “фармацевтично прийнятна сіль” означає або сіль приєднання кислоти, або сіль приєднання основи, призначеної для лікування пацієнтів.

[00130] Відповідно до деяких варіантів здійснення ілюстративні неорганічні кислоти, за допомогою яких утворюються придатні солі, включають без обмеження хлоридну, бромідну, сірчану й фосфорну кислоту, і кислі солі металів, натрію моногідроортофосфат і калію

гідросульфат. Ілюстративні органічні кислоти, за допомогою яких утворюються придатні соли, включають моно-, ди- і трикарбонові кислоти. Ілюстративними прикладами таких кислот є, наприклад, оцтова, трифтороцтова кислота (2,2,2-трифтороцтова кислота), гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, бензойна, гідроксибензойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, п-толуолсульфонова кислота й інші сульфонові кислоти, як наприклад, метансульфонова кислота й 2-гідроксietансульфонова кислота. Можуть бути утворені або моно-, або двокислотні соли, й такі соли можуть перебувати або в гідратованій, або в сольватованій, або майже в безводній формі. Загалом соли приєднання кислот даних сполук більш розчинні у воді й різних гідрофільних органічних основах, і зазвичай демонструють вищі точки плавлення у порівнянні з їх основними формами. Інші неприйнятні в фармакології соли, наприклад, оксалати, можна застосовувати, наприклад, для виділення сполук, описаних в даному винаході, для застосування в лабораторних умовах або для подальшого перетворення у фармацевтично прийнятну соль приєднання кислоти.

[00131] "Фармацевтично прийнятна соль приєднання кислоти" являє собою будь-яку нетоксичну органічну або неорганічну соль приєднання кислоти кислих сполук, описаних в даному документі, або будь-яких їх проміжних продуктів. Ілюстративні неорганічні основи, які утворюють придатні соли, включають без обмеження гідроксиди літію, натрію, калію, кальцію, магнію або барію. Ілюстративні органічні основи, які утворюють придатні соли, включають аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, як наприклад, метиламін, триметиламін і піколін або аміак. Вибір придатної солі відіграє важливу роль з тією метою, щоб складноефірна функціональна група, за наявності такої будь-де в молекулі, не була гідролізована. Критерії вибору відповідної солі відомі фахівцям в даній галузі.

[00132] Соли приєднання кислоти сполук, описаних в даному документі, найбільш переважно утворюються з фармацевтично прийнятних кислот і включають, наприклад, соли, утворені за допомогою неорганічних кислот, наприклад, хлоридної, сірчаної або фосфорної кислот, і органічних кислот, наприклад, бурштинової, малеїнової, оцтової, трифтороцтової або фумарової кислоти. Інші неприйнятні в фармакології соли, наприклад, оксалати, можна застосовувати, наприклад, для виділення сполук, описаних в даному документі, для застосування в лабораторних умовах або для подальшого перетворення у фармацевтично прийнятну соль приєднання кислоти. Також в обсяг даного винаходу включені соли приєднання основи (як наприклад, соли натрію, калію й амонію), сольвати й гідрати сполук за даним винаходом. Перетворення солі даної сполуки в необхідну соль сполуки досягають за допомогою стандартних методик, які добре відомі фахівцям в даній галузі.

[00133] Термін "стереоізомери" являє собою узагальнюючий термін для всіх ізомерів окремих молекул, які відрізняються тільки орієнтацією їх атомів у просторі. Термін включає дзеркальні ізомери (енантіомери), геометричні (цис/транс) ізомери й ізомери із більш ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальним відображенням один одного (діастереоізомери).

[00134] Термін "лікувати" або "лікування" означає полегшення тяжкості симптомів, усунення причини симптомів або на тимчасовій, або на постійній основі, або попередження, або сповільнення появи симптомів порушення або стану, що згадується.

[00135] У контексті даного документа термін "стимуляція загоєння ран" означає лікування суб'єкта з раною і досягнення або часткового, або повного загоєння рани. Стимуляція загоєння ран може означати, наприклад, одне або декілька з наступного: стимуляція епідермального закриття; стимуляція міграції клітин дерми; стимуляція дермального закриття в шарі дерми; зменшення ускладнень при загоєнні ран, наприклад, гіперплазії епідермісу і рубцевого зрощення, зменшення ризику розходження країв рани і стимуляція належного утворення рубця.

[00136] Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка є ефективною в лікуванні або зменшенні тяжкості одного або декількох симптомів порушення або стану. У випадку загоєння ран терапевтично ефективною кількістю є кількість, яка стимулює загоєння рани.

[00137] Термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний розчинник, диспергуючий засіб, наповнювач, допоміжний засіб або інший матеріал, який змішують з активним інгредієнтом для забезпечення утворення фармацевтичної композиції, тобто лікарської форми, яку можна вводити суб'єкту. Одним із прикладів такого носія є фармацевтично прийнятне масло, яке зазвичай застосовується для парентерального введення. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі із рівня техніки.

[00138] У разі введення розкритих у даному документі елементів форм однини і множини, вони означають один або декілька елементів. Терміни "що містить", "що має", "що включає" передбачені в якості необмежуваних і означають, що можуть бути додаткові елементи, що

відрізняються від перерахованих елементів.

Застосування, складання і введення

Фармацевтично прийнятні композиції

[00139] Відповідно до іншого варіанта здійснення в даному винаході пропонують композицію, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятне похідне й фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач. Кількість сполуки в композиції за даним винаходом є такою, що вона є ефективною для інгібування CRM1, що піддається вимірюванню в біологічному зразку або у пацієнта. Відповідно до певних варіантів здійснення композицію за даним винаходом складають для введення такої композиції пацієнту, що цього потребує. У контексті даного документа термін "пацієнт" означає тварину. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єктом є ссавець. Відповідно до певних варіантів здійснення пацієнтом є пацієнт ветеринарного лікаря (тобто пацієнтом-ссавцем, що не відноситься до пацієнта-людини). Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єктом є собака. Відповідно до інших варіантів здійснення суб'єктом є людина.

[00140] Термін "фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач" означає нетоксичний носій, допоміжний засіб або наповнювач, який не порушує фармакологічну активність сполуки, з якою він складений. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби або наповнювачі, які можна застосовувати в композиціях за даним винаходом, включають без обмеження іонообмінні засоби, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки, як наприклад, сироватковий альбумін людини, буферні речовини, як наприклад, фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, як наприклад, протамінсульфат, динатрію гідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-сополімери поліетилену і поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

[00141] Композиції за даним винаходом можна вводити перорально, парентерально (у тому числі підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньошкірно), у складі інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або через імплантований резервуар. Відповідно до деяких варіантів здійснення запропоновані сполуки або композиції можна вводити внутрішньовенно й/або внутрішньочеревно.

[00142] У контексті даного документа термін "парентеральне" включає методики підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, внутрішньоочних, інтравітреальних, внутрішньосуглобових, інтрасиновіальних, інтрастернальних, інтратекальних, внутрішньопечінкових, в місце ураження й інтракраніальних ін'єкцій або інфузій. Переважно дані композиції вводять перорально, підшкірно, внутрішньочеревно або внутрішньовенно. Стерильні ін'єкційні форми композицій за даним винаходом можуть бути водними або масляними суспензіями. Дані суспензії можна складати згідно з методиками, відомими з рівня техніки, із застосуванням придатних диспергуючих або зволожуючих засобів і суспендуючих засобів. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятними наповнювачами і розчинниками, які можна застосовувати серед інших, є вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовують як розчинник або суспендує середовища.

[00143] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна вводити перорально або в будь-якій прийнятній для перорального введення лікарській формі, включаючи без обмеження капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У разі таблеток для перорального застосування, носії, що зазвичай використовують, включають лактозу й кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змащувальні засоби, такі як стеарат магнію. У разі перорального введення у формі капсул придатні розчинники включають лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії необхідні для перорального застосування, активний інгредієнт об'єднують із емульгуючими і суспендуєчими засобами. За необхідності можна додавати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники. Відповідно до деяких варіантів здійснення запропонований пероральний склад складають для негайного вивільнення або тривалого/сповільненого вивільнення. Відповідно до деяких варіантів здійснення дана композиція є придатною для трансбукального або сублінгвального введення, включаючи таблетки, таблетки для розсмоктування і пастилки. Запропонована сполука також может бути в мікроінкапсульованій формі.

[00144] В якості альтернативи, фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом

можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення. Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна також застосовувати місцево, особливо якщо мішень для лікування включає ділянки або органи, які є легко доступними у разі місцевого нанесення, включаючи захворювання очей, шкіри або нижнього відділу кишечника. Придатні склади для місцевого застосування можна легко отримувати для кожної з даних ділянок або органів.

[00145] Місцеве нанесення в нижньому відділі кишечника можна здійснювати за допомогою складу у формі ректального супозиторія (дивися вище) або клізми придатного складу. Також можна застосовувати пластирі для місцевого застосування і трансдермальні пластирі.

[00146] Для застосування в офтальмології передбачені фармацевтично прийнятні композиції можна складати у вигляді дрібнодисперсної суспензії або у вигляді мазі, як наприклад, на основі вазеліну.

[00147] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна також вводити у складі назального аерозолю або лікарської форми для інгаляції.

[00148] Відповідно до деяких варіантів здійснення фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом складені для внутрішньочеревного введення.

[00149] Кількість сполук за даним винаходом, яку можна об'єднувати з матеріалами носіїв для отримання композиції в одиничній дозованій лікарській формі, буде варіювати залежно від хазяїна, що підлягає лікуванню, конкретного методу введення. Відповідно до одного варіанта здійснення запропоновані композиції варто складати таким чином, щоб пацієнту, що отримує дані композиції, можна було вводити дозу інгібітора, що становить 0,01-100 мг/кг маси тіла/день. Відповідно до іншого варіанта здійснення доза становить від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/маси тіла, або від 1 мг і до 1000 мг/доза кожні 4-120 годин, або відповідно до вимог конкретного лікарського засобу. Зазвичай фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть вводити від приблизно 1 до приблизно 6 разів на день.

[00150] Слід розуміти, що конкретне дозування і схема лікування для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, що включають активність конкретної сполуки, що застосовують, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і висновок лікаря, а також тяжкість конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість сполуки за даним винаходом в даній композиції також буде залежати від конкретної сполуки в композиції.

[00151] У разі поліпшення стану пацієнта, якщо це необхідно, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за даним винаходом. Надалі дозування або частоту введення, або і перше, і друге можна знижувати в залежності від симптомів до рівня, за якого підтримується покращений стан, якщо тяжкість симптомів послаблювалась до необхідного рівня. Однак пацієнти можуть потребувати довготривалої інтермітуючої терапії у разі будь-якого повторного прояву симптомів захворювання.

Застосування сполук і фармацевтично прийнятних композицій

[00152] Сполуки й композиції, описані в даному документі, загалом є придатними для інгібування CRM1 і, таким чином, придатними для лікування одного або декількох порушень, асоційованих із активністю CRM1. Таким чином, відповідно до певних варіантів здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування CRM1-опосередкованого порушення, який передбачає стадію введення пацієнту, що цього потребує, сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції. Сполуки й композиції, описані в даному документі, можна також вводити в клітини у культурі, наприклад, *in vitro* або *ex vivo*, або суб'єкту, наприклад, *in vivo*, для лікування, попередження та/або діагностики різноманітних порушень, включаючи описані в даному документі нижче.

[00153] Активність сполуки, що використовують в даному винаході, як інгібітора CRM1, можна аналізувати *in vitro*, *in vivo* або в лінії клітин. Детальні умови для аналізу сполуки, що використовують в даному винаході, як інгібітора CRM1, викладені нижче в прикладах.

[00154] У контексті даного документа термін "CRM1-опосередковане" порушення або стан означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, у виникненні якого CRM1 відіграє певну роль. Відповідно, інший варіант здійснення за даним винаходом відноситься до лікування або полегшення тяжкості одного або декількох захворювань, у виникненні яких CRM1 відіграє певну роль. Відповідно до деяких варіантів здійснення даного винаходу пропонують способи лікування у суб'єкта захворювання, асоційованого з експресією або активністю білків p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, FOXO, COX-2 або HDAC (деацетилази гістонів), що передбачають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі сполуки. Відповідно до іншого варіанта здійснення даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості захворювання або стану, вибраних із проліферативного порушення (наприклад, раку), запального порушення, аутоімунного

порушення, вірусної інфекції, офтальмологічного порушення або нейродегенеративного порушення, де зазначений спосіб передбачає введення пацієнту, що цього потребує, сполуки або композиції відповідно до даного винаходу. Відповідно до більш конкретного варіанта здійснення даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості раку.

5 Конкретні приклади згаданих вище порушень детально викладені нижче.

[00155] Форми раку, що підлягають лікуванню сполуками за даним винаходом, включають без обмеження гемобластози (лейкемії, лімфоми, міеломи, у тому числі множинну мієлому, мієлодиспластичний і мієлопроліферативний синдроми) і солідні пухлини (карциноми, як наприклад, карцинома передміхурової залози, молочної залози, легенів, товстого кишечника, підшлункової залози, нирок, яєчників, а також пухлини м'яких тканин і остеосаркоми, й стромальні пухлини). Рак молочної залози (BC) може включати базальноподібний рак молочної залози (BLBC), рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) і рак молочної залози, що включає як BLBC, так і TNBC. Крім того, рак молочної залози може включати інвазивну або неінвазивну, внутрішньопротокову або часточкову карциному, тубулярну, медулярну, слизоутворюючу, папілярну, кіброзну карциному молочної залози, рак молочної залози у чоловіків, рецидивуючий або метастатичний рак молочної залози, листоподібну пухлину молочної залози і рак соска молочної залози (хвороба Педжета).

[00156] Запальні порушення, що підлягають лікуванню сполуками за даним винаходом, включають без обмеження розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, системний вовчак, системний склероз, синдроми, що супроводжуються васкулітом (вражає дрібні, середні і великі судини), атеросклероз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, сепсис, псоріаз і дерматологічні запальні порушення (такі як екзема, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янка, склеродермія й дерматоз із компонентами гострого запалення, пемфігус, пемфігоїд, алергічний дерматит) і синдроми, що супроводжуються кропив'янкою.

[00157] Вірусні захворювання, що підлягають лікуванню сполуками за даним винаходом, включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит новонароджених, інфекції Коксаки, інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркіта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес губ і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусну хворобу, саркому Капоші, мультицентричну хворобу Кастлемана, первинну ефузійну лімфому, СНІД, грип, синдром Рея, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні й аногенітальні бородавки, папіломато́з гортані, бородавчасту епідермодисплазію), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, грипоподібний синдром, тяжкий бронхіоліт із пневмонією, кірну краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу й оперізуючий герпес. Вірусні захворювання, що підлягають лікуванню сполуками за даним винаходом, також включають хронічні вірусні інфекції, у тому числі гепатит В і гепатит С.

[00158] Ілюстративні офтальмологічні порушення включають без обмеження набряк жовтої плями (діабетичний і недіабетичний набряк жовтої плями), суху і вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дископодібну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк повік, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендоефтальміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетоподібний кератит, офтальмологічне захворювання, асоційоване з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму вітреоретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хворобу Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкоцичну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеву ретинопатію, ретикулярну дисгенезію рогівкового епітелію або катаракту.

60 [00159] Нейродегенеративні захворювання, що підлягають лікуванню сполукою формули I,

включають без обмеження хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера і хорею Гантінгтона, й аміотрофічний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу-Геріга).

[00160] Сполуки й композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для лікування порушень аномального росту тканин і фіброзу, у тому числі дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легенів, фіброз печінки, гломерулонефрит, порушення функції нирок, обумовлене полікістозом (PKD), та інші порушення функції нирок.

[00161] Сполуки і композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для лікування порушень, пов'язаних із харчуванням, як наприклад ожиріння й гіперфагії.

[00162] Відповідно до іншого варіанта здійснення сполуку або композицію, описану в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження алергій і порушень діяльності органів дихання, що включають астму, бронхіт, фіброз легенів, алергічний риніт, кисневе отруєння, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD).

[00163] Відповідно до деяких варіантів здійснення порушення або стан, асоційований із активністю CRM1, являє собою м'язеву дистрофію, артрит, наприклад, остеоартрит і ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, травматичне пошкодження головного мозку, пошкодження спинного мозку, сепсис, ревматичне захворювання, рак, атеросклероз, діабет 1 типу, діабет 2 типу, захворювання нирок, спричинене лептоспірозом, глаукому, захворювання сітківки, старіння, головний біль, біль, комплексний регіонарний больовий синдром, гіпертрофію серця, м'язеву атрофію, порушення катаболізму, ожиріння, затримку розвитку плода, гіперхолестеринемію, захворювання серця, хронічну серцеву недостатність, ішемію/реперфузію, інсульт, аневризму судин головного мозку, стенокардію, захворювання легенів, кістозний фіброз, індуковане кислотою пошкодження легенів, легенева гіпертензію, астму, хронічне обструктивне захворювання легенів, синдром Шегрена, синдром гіалінових мембран, захворювання нирок, захворювання гломерулярного апарату нирок, алкогольне захворювання печінки, захворювання шлунково-кишкового тракту, перитонеальний ендометріоз, захворювання шкіри, риносинусит, мезотеліому, ангідротичну ектодермальну дисплазію-ID, хворобу Бехчета, синдром нетримання пігменту, туберкульоз, астму, хворобу Крона, коліт, алергічні захворювання очей, апендицит, хворобу Педжета, панкреатит, періодонтит, ендометріоз, запальне захворювання кишечника, запальне захворювання легенів, захворювання, індуковані діоксидом кремнію, синдром обструктивного апное уві сні, СНІД, ВІЛ-1, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, вовчак, вовчаковий нефрит, сімейну середземноморську лихоманку, синдром вродженої періодичної лихоманки, психосоціальні стресові захворювання, нейропатологічні захворювання, сімейну амілоїдну полінейропатію, запальну нейропатію, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, хворобу Гентінгтона, катаракту або втрату слуху.

[00164] Відповідно до інших варіантів здійснення порушення або стан, асоційований із активністю CRM1, являє собою травму голови, увеїт, запальний біль, алерген-індуковану астму, астму, індуковану не алергеном, гломерулонефрит, виразковий коліт, некротизуючий ентероколіт, гіперімунглобулінемію D з оборотною лихоманкою (HIDS), періодичний синдром, асоційований з TNF-рецептором (TRAPS), кріопірин- асоційовані періодичні синдроми, синдром Макла-Уелса (кропив'янка, глухота, амілоїдоз), сімейну холодову кропив'янку, мультисистемні запальні захворювання неонатального віку (NOMID), періодичну лихоманку, афтозний стоматит, фарингіт і аденіт (синдром PFAPA), синдром Блау, піогенний стерильний артрит, гангренозну піодермію, акне (PAPA), недостатність антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (DIRA), субарахноїдальний крововилив, полікістоз нирок, трансплантацію, трансплантацію органів, трансплантацію тканин, мієлодиспластичний синдром, запалення, індуковане подразником, запалення, індуковане рослинним подразником, запалення, індуковане отруйним плющем/урусіоловим маслом, запалення, індуковане хімічним подразником, запалення, індуковане бджолою отрутою, запалення, індуковане укусами комах, сонячний опік, опіки, дерматит, ендотоксемію, пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, алкогольний гепатит або пошкодження нирок, викликане паразитарними інфекціями.

[00165] Відповідно до додаткових аспектів даний винахід пропонує застосування сполуки, описаної в даному документі, для виготовлення лікарського засобу для лікування у суб'єкта захворювання, асоційованого з експресією або активністю білків p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, FOXO, COX-2 або HDAC. Відповідно до деяких варіантів здійснення даний винахід пропонує застосування сполуки, описаної в даному документі, у виготовленні лікарського засобу для лікування будь-якого раку й/або неопластичних порушень, порушень ангіогенезу, аутоімунних порушень, запальних порушень і/або захворювань, епігенетичних змін,

гормональних порушень і/або захворювань, вірусних захворювань, нейродегенеративних порушень і/або захворювань, ран і офтальмологічних порушень.

[00166] Відповідно до деяких варіантів здійснення даний винахід пропонує спосіб інгібування CRM1 у біологічному зразку, який передбачає приведення біологічного зразку в контакт із фармацевтично прийнятною сіллю сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної композиції, або їх введення пацієнту.

Неопластичні порушення

[00167] Сполуку або композицію, описану в даному документі, можна застосовувати для лікування неопластичного порушення. "Неопластичне порушення" являє собою захворювання або порушення, яке характеризується здатністю клітин до автономного росту або реплікації, наприклад, аномальний статус або стан, що характеризується проліферацією клітин. Ілюстративні неопластичні порушення включають карциному, саркому, метастатичні порушення, наприклад, пухлини, що виникають із передміхурової залози, головного мозку, кісткової тканини, товстого кишечника, легені, молочної залози, яєчника і печінки, гематопоеитичні неопластичні порушення, наприклад, лейкемії, лімфоми, мієлому й інші злоякісні порушення плазматичних клітин, а також метастази пухлини. Переважаючі форми раку включають рак молочної залози, передміхурової залози, товстого кишечника, легені, печінки та підшлункової залози. Лікування сполукою можна проводити у кількості, яка є ефективною для зменшення інтенсивності щонайменш одного симптому неопластичного порушення, наприклад, зниження проліферації клітин, зниження маси пухлини і т. д.

[00168] Розкриті способи є придатними для попередження й лікування раку, включаючи, наприклад, солідні пухлини, пухлини м'яких тканин і їх метастази, а також синдроми сімейного раку, як наприклад, синдром Лі-Фраумені, синдроми сімейного раку молочної залози-яєчника (мутації в BRCA1 або BRAC2) та інші. Розкриті способи також є придатними для лікування форм раку, які не є солідними. Ілюстративні солідні пухлини включають злоякісні новоутворення (наприклад, саркоми, аденокарциноми і карциноми) у різних системах органів, які виникають в легені, молочної залозі, лімфоїдній тканині, шлунково-кишковому (наприклад, товстому кишечнику) і уrogenітальному (наприклад, пухлини нирки, уротелія або яєчка) трактах, в глотці, передміхуровій залозі та яєчнику. Ілюстративні аденокарциноми включають форми колоректального раку, нирково-клітинну карциному, рак печінки, недрібноклітинну карциному легені та рак тонкого кишечника.

[00169] Ілюстративні форми раку, описані Національним інститутом охорони здоров'я, включають гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; гострий мієлоїдний лейкоз у дорослих; адренкортикальну карциному; адренкортикальну карциному у дітей; СНІД-асоційовану лімфому; СНІД-асоційовані злоякісні новоутворення; рак анального каналу; астроцитому мозочка у дітей; астроцитому головного мозку у дітей; рак позапечінкової жовчної протоки; рак жовчного міхура; рак жовчного міхура у дітей; рак кісток, остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому; гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку у дорослих; пухлину головного мозку, гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка/злоякісну гліому у дітей; пухлину головного мозку, епендимому у дітей; пухлину головного мозку, медулобластому у дітей; пухлину головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину головного мозку, гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; пухлину головного мозку у дітей (інша форма); рак молочної залози; рак молочної залози і вагітність; рак молочної залози у дітей; рак молочної залози у чоловіків; аденоми/карциноїди бронха у дітей; карциноїдну пухлину у дітей; карциноїдну пухлину шлунково-кишкового тракту; адренкортикальну карциному; карциному з острівцевих клітин; карциному з невідомою первинною локалізацією; первинну лімфому центральної нервової системи; астроцитому головного мозку у дітей; астроцитому мозочка/злоякісну гліому у дітей; рак шийки матки; форми раку у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлогенний лейкоз; хронічні мієлопроліферативні порушення; світлоклітинну саркому сухожильної піхви; рак товстого кишечника; колоректальний рак у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак ендометрія; епендимому у дітей; епітеліальний рак яєчника; рак стравоходу; рак стравоходу у дітей; сімейство пухлин Юінга; екстракраніальну герміногенну пухлину у дітей; позагонадну герміногенну пухлину; рак позапечінкових жовчних протоків; рак ока у формі інтраокулярної меланоми; рак ока у формі ретинобластоми; рак жовчного міхура; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; гастроінтестинальну карциноїдну пухлину; екстракраніальну гермінативну пухлину у дітей; позагонадну герміногенну пухлину; герміногенну пухлину яєчника; гестаційну трофобластичну пухлину; гліому стовбура головного мозку у дітей; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей;

волосатоклітинний лейкоз; рак голови і шиї; гепатоцелюлярний рак (печінки) у дорослих (первинний); гепатоцелюлярний рак (печінки) у дітей (первинний); лімфому Ходжкіна у дорослих; лімфому Ходжкіна у дітей; лімфому Ходжкіна під час вагітності; гіпофарингеальний рак; гліому гіпоталамуса і зорового шляху у дітей; внутрішньоочну меланому; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому під час вагітності; первинну лімфому центральної нервової системи; макроглобулінемію Вальденстрема; рак молочної залози у чоловіків; злоякісну мезотеліому у дорослих; злоякісну мезотеліому у дітей; злоякісну тимому; медулобластому у дітей; меланому; внутрішньоочну меланому; карциному з клітин Меркеля; злоякісну мезотеліому; метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження; синдром множинної ендокринної неоплазії у дітей; множинну мієлому/новоутворення з плазматичних клітин; грибоподібні мікози; мієлодиспластичні синдроми; хронічний мієлогенний лейкоз; гостру мієлоїдну лейкемію у дітей; множинну мієлому; хронічні мієлопроліферативні порушення; рак носової порожнини та придаткових пазух носа; рак носоглотки; рак носоглотки у дітей; нейробластому; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому під час вагітності; недрібноклітинний рак легені; рак ротової порожнини у дітей; рак ротової порожнини і губи; рак ротоглотки; остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; рак яєчника у дітей; рак епітелію яєчника; герміногенну пухлину яєчника; пухлину яєчника з низьким потенціалом злоякісності; рак підшлункової залози; рак підшлункової залози у дітей; рак з острівцевих клітин підшлункової залози; рак носової порожнини та придаткових пазух носа; рак парацистовидної залози; рак статевих членів; феохромоцитому; пінеальні і супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину гіпофіза; новоутворення з плазматичних клітин/множинну мієлому; плевролегеневу бластому; вагітність і рак молочної залози; вагітність і лімфому Ходжкіна; вагітність і неходжкінську лімфому; первинну лімфому центральної нервової системи; первинний рак печінки у дорослих; первинний рак печінки у дітей; рак передміхурової залози; рак прямої кишки; рак клітин ниркового епітелію (нирки); рак клітин ниркового епітелію у дітей; перехідно-клітинний рак ниркової миски і уретри; ретинобластому; рабдоміосаркому у дітей; рак слинної залози; рак слинної залози у дітей; саркому, пухлини сімейства Юінга; саркому Капоші; саркому (остеосаркому)/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; саркому, рабдоміосаркому у дітей; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; синдром Сезарі; рак шкіри; рак шкіри у дітей; рак шкіри (меланому); карциному шкіри з клітин Меркеля; дрібноклітинний рак легені; рак тонкого кишечника; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; плоскоклітинний метастатичний рак шиї невідомого походження; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак яєчка; тимому у дітей; злоякісну тимому; рак щитовидної залози; рак щитовидної залози у дітей; перехідно-клітинний рак ниркової миски і уретри; гестаційну трофобластичну пухлину; рак невідомої первинної локалізації у дітей; нетипові форми раку у дітей; перехідно-клітинний рак ниркової миски і уретри; рак уретри; саркому матки; рак піхви; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; рак вульви; макроглобулінемію Вальденстрема і пухлину Вільмса.

[00170] Додаткові ілюстративні форми раку включають дифузну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) і лімфому з клітин мантіїної зони (MCL). Інші додаткові ілюстративні форми раку включають рак каналу шийки матки, В-клітинний ALL, Т-клітинну ALL, В- або Т-клітинну лімфому, тучноклітинний рак, гліобластому, нейробластому, фолікулярну лімфому і синдром Ріхтера.

[00171] Ілюстративні саркоми включають фібросаркому, альвеолярну саркому м'яких тканин (ASPS), ліпосаркому, лейоміосаркому, хондросаркому, синовіальну саркому, хордому, веретенноклітинну саркому, гістіоцитому, рабдоміосаркому, саркому Юінга, нейроектодермальну саркому, листоподібну саркому/остеогенну саркому і хондробластну остеосаркому.

[00172] Метастази згаданих вище форм раку можна також лікувати або попереджати відповідно до способів, описаних у даному документі.

Види комбінованої терапії

[00173] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з додатковим "другим" терапевтичним засобом або одночасно з проведенням курсу лікування. Другий терапевтичний засіб можна вибирати з будь-якого засобу, який зазвичай використовують у монотерапії для лікування зазначеного захворювання або стану. У контексті даного документа термін "вводять разом", і пов'язані з ним терміни, що означає одноразове або послідовне введення терапевтичних засобів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку за даним винаходом можна вводити з іншим терапевтичним засобом

одночасно або послідовно в окремих дозованих лікарських формах або разом в одиничній дозованій лікарській формі. Відповідно, даний винахід пропонує одиничну дозовану лікарську форму, що містить сполуку за даним винаходом, додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або наповнювач.

5 [00174] Відповідно до одного варіанта здійснення за даним винаходом, якщо суб'єкту вводять другий терапевтичний засіб, то ефективна кількість сполуки за даним винаходом є меншою від її ефективної кількості, що була б необхідна без введення другого терапевтичного засобу. Відповідно до іншого варіанта здійснення ефективна кількість другого терапевтичного засобу є меншою від його ефективної кількості, що була б необхідна без введення сполуки за даним винаходом. Таким шляхом можна мінімізувати небажані побічні ефекти, асоційовані з високими дозами того чи іншого засобу. Інші потенційні переваги (у тому числі без обмеження покращені схеми дозування й/або знижена вартість лікарського засобу) будуть очевидні фахівцям в даній галузі. Додаткові засоби можна вводити окремо від сполук за даним винаходом як частини схеми із багаторазовим введенням. В якості альтернативи, такі засоби 15 можуть бути частиною одиничної дозованої форми, змішаної із сполуками за даним винаходом в єдину композицію.

Комбіновані способи терапії раку

[00175] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням додаткової протипухлинної терапії. Ілюстративні види протиракової терапії включають, наприклад: хіміотерапію, види цільової терапії, як наприклад, терапія антитілами, терапія інгібіторами кіназ, імунотерапія й гормональна терапія, епігенетична терапія, терапія інгібіторами протеасом й анти-ангіогенна терапія. Приклади кожного з даних видів лікування наведені нижче. У контексті даного документа термін "комбінований", "у комбінації" і пов'язані з ним терміни означають одночасне або послідовне введення 25 терапевтичних засобів відповідно до даного винаходу. Наприклад, сполуку за даним винаходом можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно в окремих дозованих лікарських формах або разом в одиничній дозованій лікарській формі. Відповідно, даний винахід пропонує одиничну дозовану лікарську форму, що містить сполуку за даним винаходом, додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або наповнювач. 30

[00176] Кількість як сполуки за даним винаходом, так і додаткового терапевтичного засобу (у тих композиціях, які містять описаний вище додатковий терапевтичний засіб), які можна поєднувати з матеріалами носія для отримання одиничної дозованої лікарської форми, залежатиме від хазяїна, що підлягає лікуванню, й конкретного способу введення. Переважно композицію за даним винаходом варто складати таким чином, щоб можна було вводити сполуку за даним винаходом у дозі, що складає 0,01-100 мг/кг маси тіла/день. 35

Хіміотерапія

[00177] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням хіміотерапії. Хіміотерапія являє собою лікування раку за допомогою лікарських засобів, які здатні руйнувати ракові клітини. "Хіміотерапія" зазвичай передбачає цитотоксичні лікарські засоби, які впливають загалом на клітини, що швидко діляться, на відміну від цільової терапії. Хіміотерапевтичні лікарські засоби перешкоджають поділу клітин різними можливими шляхами, наприклад, шляхом порушення дуплікації ДНК або поділу новоутворених хромосом. Більшість форм хіміотерапії цілеспрямовано впливають на клітини, що швидко діляться, і не виявляють специфічності відносно ракових клітин, хоча певний рівень специфічності може бути обумовлений нездатністю багатьох ракових клітин до репарації пошкодження ДНК, тоді як нормальні клітини зазвичай здатні до цього. 40 45

[00178] Приклади хіміотерапевтичних засобів, що застосовують у протипухлинній терапії, включають, наприклад, антиметаболіти (наприклад, фолієву кислоту, похідні пурину і піримідину) і алкілюючі засоби (наприклад, азотистий іприт, нітрозосечовини, платину, алкілсульфонати, гідразини, тріазени, азириди, отруту, що блокує веретено поділу, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомераз та інші). Ілюстративні засоби включають акларубіцин, актиноміцин, алітретиноїн, альтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназу, атразентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезоміб, бусульфан, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспазу, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, доцетаксел, доксорубіцин, ефапроксирал, елескломол, елзамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, естрамустин, етоглуцид, етопозид, флоксуридин, флударабін, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, імплантанти гліаделу, 50 55 60

гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, ларотаксел, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, лукантон, маносульфат, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метил-амінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, 5 недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксаліплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтітрексед, ранімуцин, рубітекан, сапацитабін, семустин, сітімаген, цераденовек, сатраплатин, стрептозоцином, талапорфін, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотепу, тіазофуридин, тіогуанін, тіпіфарніб, топотекан, трабектедин, тріациквон, триетиленмеламін, триплатин, 10 третиніон, треоосульфат, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкристин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, воріностат, зорубіцин та інші цитостатики або цитотоксичні засоби, описані в даному документі.

[00179] Оскільки певні лікарські засоби діють ефективніше при введенні разом, ніж окремо, 15 два або більше лікарських засобів часто вводять в один і той же час. Один, два або більше хіміотерапевтичних засобів застосовують як комбіновану хіміотерапію. Згідно з деякими варіантами здійснення хіміотерапевтичні засоби (у тому числі у формі комбінованої хіміотерапії) можна застосовувати в комбінації з описаною у даному документі сполукою.

Цільова терапія

20 [00180] Цільова терапія базується на використанні засобів, які є специфічними відносно дерегульованих білків ракових клітин. Низькомолекулярні лікарські засоби цільової терапії загалом являють собою інгібітори ферментативних доменів у мутованих, надекспресованих або інших критичних білках ракової клітини. Показовими прикладами є інгібітори тирозинкінази, як 25 наприклад, аксітиніб, босутиніб, цедіраніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестортиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб і вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, як наприклад, алвоцидін і селіцикліб. Терапія моноклональними антитілами являє собою іншу стратегію, в якій терапевтичний засіб являє собою антитіло, яке специфічно зв'язується з білком на поверхні ракових клітин. Приклади включають антитіло до HER2 /neu 30 трастузумаб (Herceptin®), що зазвичай застосовується у випадку раку молочної залози, і антитіло до CD20 ритуксимаб і тозітумомаб, які зазвичай застосовують у випадку В-клітинних злоякісних новоутворень. Інші типові антитіла включають цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Типові гібридні білки включають афліберцепт і денілейкін діфтитокс. Відповідно до деяких варіантів здійснення цільову терапію можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою, 35 наприклад, з глівеком. (Vignani and Wang 2001).

[00181] Цільова терапія також може включати малі пептиди як "елементи, що наводяться", які можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітини або ураженого екстрацелюлярного матриксу, що оточує пухлину. Радіонукліди, приєднані до цих пептидів (наприклад, RGD), в 40 результаті знищують ракову клітину, якщо нуклід розпадається поруч із клітиною. Приклад такої терапії включає BEXXAR®.

Ангіогенез

[00182] Сполуки й способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого з ангіогенезом. Захворювання, асоційовані з ангіогенезом, включають рак, серцево-судинне захворювання й макулодистрофію.

45 [00183] Ангіогенез являє собою фізіологічний процес, який включає розростання нових кровоносних судин із вже існуючих судин. Ангіогенез являє собою нормальний і життєво важливий процес у рості й розвитку, а також у загоєнні ран і в утворенні грануляційної тканини. Однак він також є основною стадією у переході пухлин від неактивного стану в злоякісний. Ангіогенез може бути мішенню для боротьби із захворюваннями, які характеризуються або 50 слабкою васкуляризацією, або аномально розвинутою судинною системою.

[00184] Застосування специфічних сполук, які можуть інгібувати або індукувати утворення нових кровоносних судин в організмі, може сприяти боротьбі із такими захворюваннями. Наявність кровоносних судин в тій ділянці, де їх не повинно бути, може порушувати механічні властивості тканин, збільшуючи ймовірність недостатності. Відсутність кровоносних судин в 55 тканині, що заживає, або з іншої метаболічно активної тканини, може інгібувати загоєння або інші важливі функції. Ряд захворювань, як наприклад, хронічна рана з ішемією, є результатом порушення або недостатності формування кровоносних судин, і вони можуть піддаватися компенсаторному лікуванню шляхом місцевого розростання кровоносних судин, що, таким чином, сприяє доставці нових поживних речовин в уражену ділянку і сприяє загоєнню. Інші 60 захворювання, такі як вікова макулодистрофія, можуть виникати в результаті місцевого

розростання кровоносних судин, що порушує нормальні фізіологічні процеси.

[00185] Було продемонстровано, що фактор росту ендотелію судин (VEGF), є основним фактором, що впливає на ангиогенез, який збільшує число капілярів у певній судинній мережі. Позитивна регуляція VEGF являє собою основний компонент фізіологічної відповіді на фізичне навантаження, і його роль в ангиогенезі передбачається як можливе лікування у разі пошкодження судин. Дослідження *in vitro* наочно демонструють, що VEGF є високоактивним стимулятором ангиогенезу, оскільки в присутності даного фактора росту висіяні клітини ендотелію будуть проліферувати і мігрувати, утворюючи згодом трубчасті структури, подібні до капілярів.

[00186] Пухлини індують ріст кровоносних судин (ангиогенез) шляхом секреції різних факторів росту (наприклад, VEGF). Фактори росту, як наприклад, bFGF і VEGF, можуть індукувати проростання капілярів у пухлину, за допомогою яких, як припускають деякі дослідники, відбувається доставка необхідних нутрієнтів, що сприяє поширенню пухлини.

[00187] Ангиогенез являє собою відмінну терапевтичну мішень для лікування серцево-судинного захворювання. Він являє собою високоактивний фізіологічний процес, що лежить в основі природного механізму, за допомогою якого наш організм реагує на зменшення кровопостачання життєвоважливих органів, а саме шляхом створення нових колатеральних судин для подолання наслідків ішемічного інсульту.

[00188] Надекспресія VEGF викликає підвищену проникність кровоносних судин на додаток до стимуляції ангиогенезу. За вологої форми макулодистрофії VEGF є причиною проліферації капілярів у сітківку. Оскільки підвищення інтенсивності ангиогенезу також призводить до виникнення набряку, кров та інші рідкі середовища сітківки просочуються в тканини сітківки, викликаючи втрату зору.

[00189] Антиангиогенна терапія може включати застосування інгібіторів кіназ, що цілеспрямовано впливають на фактор росту ендотелію (VEGF), як наприклад, сунітиніб, сорафетиніб, або моноклональних антитіл, або рецептора, який "притягує" VEGF або селективно зв'язується з рецепторами для VEGF, у тому числі бевацизумаб або VEGF-пастку, або талідомід, або його аналоги (леналідомід, помалідомід), або засобів, що цілеспрямовано впливають на мішені процесу ангиогенезу, що не відносяться до VEGF, як наприклад, фактор росту фібробластів (FGF), ангиопоетини, або ангиостатин, або ендостатин.

Епігенетика

[00190] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання, або порушення, асоційованого з епігенетикою. Епігенетика вивчає спадкові зміни фенотипу або експресії генів, викликані механізмами, які відрізняються від механізмів, які змінюють послідовність ДНК. Одним із прикладів епігенетичних змін в біології еукаріот є процес диференціації клітин. Під час морфогенезу стовбурові клітини перетворюються на різні лінії клітин ембріона, які в свою чергу стають повністю диференційованими клітинами. Іншими словами, окрема запліднена яйцеклітина перетворюється в багато типів клітин, включаючи нейрони, м'язові клітини, клітини епітелію, кровоносних судин тощо, продовжуючи при цьому ділитися. Це відбувається шляхом активації деяких генів при інгібуванні інших.

[00191] Епігенетичні зміни зберігаються у процесі ділення клітин. Більшість епігенетичних змін виникає лише протягом періоду життя окремих організмів, але якщо мутації в ДНК виникали в спермії або яйцеклітині, які в результаті дають потомство, то певні епігенетичні зміни передаються спадково від одного покоління до іншого. Специфічні епігенетичні процеси включають парамутацію, букмаркінг, імпринтинг, сайленсинг генів, інактивацію Х-хромосоми, ефект положення гена, репрограмування, трансекцію, материнські ефекти, прогресування канцерогенезу, численні ефекти, обумовлені тератогенами, регуляцію модифікації гістонів і гетерохроматину, і технічні обмеження, які чинять вплив на партеногенез і клонування.

[00192] Ілюстративні захворювання, асоційовані з епігенетикою, включають ATR-синдром, синдром ламкої Х-хромосоми, синдром ICF, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Віллі, BWS, синдром Ретта, α -таласемію, рак, лейкоз, синдром Рубінштейна-Тейбі і синдром Коффіна-Лоурі.

[00193] Першим захворюванням людини, який асоціювали з епігенетикою, був рак. Дослідники виявили, що уражені тканини пацієнтів із колоректальним раком характеризувалися меншим рівнем метилювання ДНК, ніж нормальні тканини у тих же пацієнтів. Оскільки метильовані гени зазвичай вимкнені, втрата метилювання ДНК може викликати аномально високу активацію гена шляхом зміни перебудови хроматину. З іншого боку, занадто високий рівень метилювання може послаблювати захисну функцію генів-супресорів пухлинного росту.

[00194] Метилювання ДНК відбувається в сайтах CpG, і більшість цитозинів у складі CpG у

савців є метильованими. Однак існують фрагменти ДНК поряд із промоторними ділянками, які характеризуються вищим вмістом сайтів CpG (відомих як CpG-острівці), що неметильовані у нормальних клітинах. У ракових клітинах ці CpG-острівці стають високометильованими, викликаючи таким чином вимикання генів, які не повинні піддаватися сайленсингу. Дане відхилення є відмітною ознакою епігенетичної зміни, яке відбувається у пухлинах, і виникає на ранній стадії розвитку раку. Гіперметилування CpG-острівців може викликати утворення пухлин шляхом вимкнення генів-супресорів пухлинного росту. Фактично дані типи змін можуть бути більш поширеними у випадку раку людини, ніж мутації в послідовності ДНК.

[00195] Крім того, хоча епігенетичні зміни не змінюють послідовність ДНК, вони можуть викликати мутації. Приблизно половина генів, які викликають сімейні або спадкові форми раку, вимикаються шляхом метилування. Більшість цих генів в нормі пригнічує онкогенез і сприяє репарації ДНК, у тому числі O6-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), MLH1, 2B-інгібітор циклін-залежної кінази (CDKN2B) і RASSF1A. Наприклад, гіперметилування промотора MGMT викликає підвищення частоти мутацій із заміною G на A.

[00196] Гіперметилування також може призводити до нестабільності мікросателітів, які являють собою повтори у послідовностях ДНК. Мікросателіти поширені серед індивідуумів із нормальним станом, і зазвичай вони складаються з повторів динуклеотиду CA. Занадто високий рівень метилування промотора гена MLH1, що бере участь у репарації ДНК, може призвести до нестабільності мікросателіта і його подовження або вкорочення. Нестабільність мікросателітів пов'язана з багатьма видами раку, у тому числі колоректальним раком, раком ендометрія, яєчника і шлунку.

[00197] Синдром ламкої X-хромосоми є найчастішою формою вродженої розумової неповноцінності, особливо у чоловіків. Обидві статі можуть бути уражені даним станом, але оскільки чоловіки мають лише одну X-хромосому, ламкість однієї X-хромосоми буде чинити на них тяжчий вплив. І дійсно, частота поширення синдрому ламкої X-хромосоми становить приблизно 1 на 4000 чоловіків і 1 на 8000 жінок. Люди із даним синдромом характеризуються тяжкою розумовою відсталістю, затримкою розвитку мови і «аутично-подібною» поведінкою.

[00198] Синдром ламкої X-хромосоми отримав свою назву через частину X-хромосоми, що має генетичний дефект, візуально помітний під мікроскопом; вона зазвичай виглядає так, ніби висить на волосині і легко може зламатися. Даний синдром викликаний порушенням у гені FMR1 (ген розумової відсталості 1, пов'язаний з ламкою X-хромосомою). Люди, у яких немає синдрому ламкої X-хромосоми, мають від 6 до 50 повторів тринуклеотидів CGG в їх гені FMR1. Однак індивідууми з більш ніж 200 повторами мають повну мутацію, і зазвичай у них виражені симптоми даного синдрому. Занадто велика кількість CGG призводить до метилування CpG-острівців у ділянці промотора гена FMR1, які в нормальному стані не метильовані. Таке метилування вимикає ген, що призводить до припинення продукування важливого білка, що кодується геном FMR1, продуктом якого є білок розумової відсталості, пов'язаний із ламкою X-хромосомою. Втрата даного специфічного білка призводить до синдрому ламкої X-хромосоми. Хоча багато уваги було приділено мутації, що викликає збільшення кількості CGG, як причини ламкої X-хромосоми, епігенетична зміна, асоційована з метилуванням FMR1, є основною причиною синдрому.

[00199] Синдром ламкої X-хромосоми не є єдиним порушенням, асоційованим із розумовою відсталістю, в яке залучені епігенетичні зміни. Інші стани включають синдроми Рубінштейна-Тейбі, Коффіна-Лоурі, Прадера-Віллі, Ангельмана, Беквіта-Відемана, ATR-X і Ретта.

[00200] Види епігенетичної терапії включають застосування інгібіторів ферментів, що контролюють епігенетичні модифікації, зокрема, ДНК-метилтрансфераз і деацетилаз гістонів, які продемонстрували перспективні протипухлинні властивості у ряді злоякісних новоутворень, а також антисенсових олігонуклеотидів і міРНК.

Імунотерапія

[00201] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням імунотерапії. Імунотерапія раку включає різноманітні терапевтичні стратегії, розроблені для індукування власної імунної системи пацієнта для боротьби з пухлиною. Сучасні способи вироблення імунної відповіді проти пухлин включають внутрішньоміхурову BCG-імунотерапію у випадку поверхневого раку сечового міхура, вакцину проти раку передміхурової залози Provenge і застосування інтерферонів та інших цитокінів для індукування імунної відповіді у пацієнтів із нирковоклітинною карциномою і меланомою.

[00202] Трансплантацію алогенних гематопоетичних стовбурових клітин можна вважати формою імунотерапії, оскільки імунні клітини донора часто будуть атакувати пухлину у випадку ефекту трансплантату проти пухлини. Відповідно до деяких варіантів здійснення імунотерапевтичні засоби можна застосовувати в комбінації з описаною у даному документі

сполукою.

Гормональна терапія

[00203] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням гормональної терапії. Ріст певних видів ракових клітин можна інгібувати шляхом доставки або блокування певних гормонів. Типові приклади гормон-чутливих пухлин включають певні форми раку молочної залози і передміхурової залози, а також певні форми лейкозів, які реагують на певні ретиноїди/ретиноєдні кислоти. Видалення або блокування естрогену або тестостерону часто є важливим додатковим лікуванням. У випадку певних форм раку введення агоністів гормонів, таких як прогестагени, може бути терапевтично сприятливим. Відповідно до деяких варіантів здійснення засоби для гормональної терапії можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою.

[00204] Засоби для гормональної терапії включають введення агоністів гормонів або антагоністів гормонів і включають ретиноїди/ретиноєву кислоту, сполуки, які інгібують естроген або тестостерон, а також введення прогестагенів.

Запальні й аутоімунні захворювання

[00205] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого із запаленням, зокрема у людей та інших ссавців. Описану в даному документі сполуку можна вводити перед виникненням запалення, під час запалення або після початку запалення. У разі профілактичного застосування дані сполуки бажано доставляти перед настанням будь-якої запальної реакції або симптому. Введення сполук може попереджати або послаблювати запальні реакції або симптоми. Ілюстративні запальні стани включають, наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, спондилоартропатії, інші серонегативні запальні артрити, ревматичну поліміалгію, різні васкуліти (наприклад, гігантоклітинний артеріїт, ANCA+васкуліт), подагричний артрит, системний еритематозний вовчак, хворобу Стілла, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, діабет (наприклад, інсулінозалежний цукровий діабет або юнацький діабет), менструальні болі, кістозний фіброз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, езофагіт, панкреатит, перитоніт, хворобу Альцгеймера, шок, анкілозуючий спондиліт, гастрит, кон'юнктивіт, панкреатит (гострий або хронічний), синдром поліорганної недостатності (наприклад, обумовлений септицемією або травмою), інфаркт міокарда, атеросклероз, інсульт, реперфузійне пошкодження (наприклад, в результаті серцево-легеневого шунтування або діалізного лікування нирок), гострий гломерулонефрит, термічне пошкодження (тобто сонячний опік), некротизуючий ентероколіт, синдром, асоційований із трансфузією гранулоцитів, і/або синдром Шегрена. Ілюстративні запальні стани шкіри включають, наприклад, екзему, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янку, склеродермію, псоріаз та дерматоз із компонентами гострого запалення.

[00206] Відповідно до іншого варіанта здійснення сполуку або способ, зазначені у даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження алергій і станів органів дихання, у тому числі астму, бронхіт, фіброз легенів, алергічний риніт, кисневе отруєння, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD). Дані сполуки можна застосовувати для лікування інфекційних хронічних гепатитів, у тому числі гепатит В і гепатит С.

[00207] Крім того, сполуку або способ, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування аутоімунних захворювань і/або запалення, що асоційовані з аутоімунними захворюваннями, як наприклад, аутоімунних захворювань, що вражають органи і тканини (наприклад, синдром Рейно), склеродермії, міастенії, відторгнення трансплантата, ендотоксичного шоку, сепсису, псоріазу, екземи, дерматиту, розсіяного склерозу, аутоімунного тиреоїдиту, увеїту, системного червоного вовчаку, хвороби Адісона, аутоімунної полігландулярної хвороби (також відомої під назвою аутоімунний полігландулярний синдром) і дифузного токсичного зобу.

[00208] Відповідно до конкретного варіанта здійснення сполуки, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування розсіяного склерозу.

Комбінована терапія

[00209] Відповідно до певних варіантів здійснення сполуку, описану в даному документі, можна вводити окремо або в комбінації з іншими сполуками, придатними для лікування або попередження запалення. Ілюстративні протизапальні засоби включають, наприклад, стероїди (наприклад, кортизол, кортизон, флудрокортизон, преднізон, 6[альфа]-метилпреднізон, тріамцінолон, бетаметазон або дексаметазон), нестероїдні протизапальні засоби (NSAID

(наприклад, аспірин, ацетамінофен, толметін, ібупрофен, мефенамінову кислоту, піроксикам, набуметон, рофекоксиб, целекоксиб, етодолак або німесулід). Відповідно до іншого варіанта здійснення інший терапевтичний засіб являє собою антибіотик (наприклад, ванкоміцин, пеніцилін, амоксицилін, ампіцилін, цефотаксим, цефтриаксон, цефіксим, ріфампін, метронідазол, доксицилін або стрептоміцин). Відповідно до іншого варіанта здійснення іншим терапевтичним засобом є інгібітор PDE4 (наприклад, рофлуміласт або роліпрам). Відповідно до іншого варіанта здійснення іншим терапевтичним засобом є антигістамінний засіб (наприклад, циклізин, гідроксизин, прометазин або дифенгідрамін). Відповідно до іншого варіанта здійснення іншим терапевтичним засобом є протималарійний засіб (наприклад, артемізинін, артеметер, артсунат, хлорохіну фосфат, мефлохіну гідрохлорид, доксицикліну гіклат, прогуанілу гідрохлорид, атоваквон або галогенфантрин). Відповідно до одного варіанта здійснення іншою сполукою є дротрекогін альфа.

[00210] Додаткові приклади протизапальних засобів включають, наприклад, ацеклофенак, ацетеметацин, е-ацетамідокапронову кислоту, ацетамінофен, ацетаміносалол, ацетанілід, ацетилсаліцилову кислоту, S-аденозилметіонін, алклофенак, алклометазон, алфентаніл, алгестон, алілпродин, алмінопрофен, алоксиприн, альфапродин, алюміній-біс-(ацетилсаліцилат), амцінолід, амфенак, амінохлортеносазин, 3-аміно-4-гідроксимасляну кислоту, 2-аміно-4-піколін, амінопропілон, амінопірин, аміксетрин, амонію саліцилат, ампіроксикам, амтолметин гуацил, анілерідин, антипірин, антрафенін, апазон, беклометазон, бендазак, бенорілат, беноксапрофен, бензпіперілон, бензидамін, бензилморфін, бермопрофен, бетаметазон, бетаметазон-17-валерат, безітрамід, [альфа]-бісоболюл, бромфенак, п-бромоеацетанілід, 5-бромосаліцилової кислоти ацетат, бромосалігенін, буцетин, буклоксову кислоту, буколов, будезонід, буфексамак, бумадізон, бупренорфін, бутациетин, бутібуфен, буторфанол, карбамазепін, карбіфен, карпрофен, карсалам, хлорбутанол, хлорпреднізон, хлортеносазин, холін саліцилат, цинхофен, цинметацин, цирамадол, кліданак, клобетазол, клокортоллон, клометацин, клонітазен, клоніксин, клопірак, клопреднол, клов, кодеїн, кодеїн метилбромід, кодеїн фосфат, кодеїн сульфат, кортизон, кортивазол, кропропамід, кротетамід, циклазацин, дефлазакорт, дегідротестостерон, дезоморфін, дезонід, дезокисметазон, дексаметазон, дексаметазон-21-ізонікотинат, дексоксадрол, декстроморамід, декстропропаксифен, дезоксикортикостерон, дезоцин, дизопірамід, діаморфін, диклофенак, діфенамізол, діфенпірамід, діфлоразон, дифлукортоллон, дифлунізал, дифлупреднат, дигідрокодеїн, дигідрокодеїнон енолацетат, дигідроморфін, дигідроксиалюмінію ацетилсаліцилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилу бутират, дипіпанон, дипроцетил, дипірон, дитазол, дроксикам, еморфазон, ефенамінову кислоту, еноксолон, епіризол, ептазоцин, етерсалат, етензамід, етогептазин, етоксазен, етилметилтіамбутен, етилморфін, етодолак, етофенамат, етонітазен, евгенол, фелбінак, фенбуфен, фенклозінову кислоту, фендозал, фенопрофен, фентаніл, фентіазак, фепрадінол, фепразон, флоктафеніном, флауазакорт, флуکلоронід, флуфенамову кислоту, флуметазон, флунізолід, флуніксин, флуноксапрофен, флуоцинолону ацетонід, флуоцинолід, флуоцинолону ацетонід, флуокортинбутил, флуокортоллон, флуорезон, флуорометолон, флуперолон, флупіртин, флупредніден, флупреднізолон, флупроквазон, флурандренолід, флурбіпрофен, флутиказон, формокортал, фосфозал, гентизинову кислоту, глафенін, глюкаметацин, гліколь саліцилат, гвайазулен, гальцинолід, галобетазол, галометазон, галопреднон, героїн, гідрокодон, гідрокортамат, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону сукцинат, гідрокортизону гемісукцинат, гідрокортизону 21-лізинат, гідрокортизону ципіонат, гідроморфон, гідроксипіридин, ібуфенак, ібупрофен, ібупроксам, імідазол саліцилат, індометацин, індопрофен, ізофезолак, ізофлупредон, ізофлупредон ацетат, ізоладол, ізометадон, ізоніксин, ізоксепак, ізоксикам, кетобемідон, кетопрофен, кеторолак, п-лактофенетид, лефетамін, левалорфан, леворфанол, левофенацил-морфана, лофентаніл, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лізину ацетилсаліцилат, мазіпредон, меклофенамову кислоту, медрізон, мефенамінову кислоту, мелоксикам, меперидин, мепреднізон, мептазинол, мезаламін, метазоцин, метадон, метотримепразин, метилпреднізолон, метилпреднізолону ацетат, метилпреднізолону натрію сукцинат, метилпреднізолону сулептанат, метіазинову кислоту, метофолін, метопон, мофебутазон, мофезолак, мометазон, моразон, морфін, морфіну гідрохлорид, морфіну сульфат, морфоліну саліцилат, мірофін, набуметон, налбуфін, налорфін, 1-нафтилсаліцилат, напроксен, нарцеїн, нефопам, нікоморфін, ніфеназон, ніфлумову кислоту, німесулід, 5'-нітро-2'-пропоксисацетанілід, норлеворфанол, норметадон, норморфін, норпіпанон, олсалазін, опіум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, параметазон, паранілін, парсалмід, пентазоцин, перізоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопіридину гідрохлорид, фенокол, фенотеридин, фенотіразон, феноморфан,

фенілацетилсаліцилат, фенілбутазон, фенілсаліцилат, фенірамідолом, пікетопрофен, пімінодин, піпбузон, піперілон, піразолак, піритрамід, піроксикам, пірпрофен, пранопрофен, преднікарбат, преднізолон, преднізон, преднівал, предніліден, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, проперідин, пропірам, пропоксифен, пропіфеназон, проквазон, протизинову кислоту, проксазол, раміфеназон, реміфентаніл, рімазоліуму метилсульфат, салацетамід, саліцин, саліциламід, саліциламід о-оцтову кислоту, саліцилову кислоту, саліцилсірчану кислоту, салсалат, салверин, сіметрид, суфентаніл, сульфазалазин, суліндак, супероксиддисмутаза, супрофен, суксibuзон, талніфлумат, тенідап, теноксикам, терофенамат, тетрандрин, тіазолінобутазон, тіапрофенову кислоту, тіарамід, тілідин, тінорідин, тіксокортон, толфенамову кислоту, толметин, трамадол, тріамцінолон, ацетонід, тропезин, вімінол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен і зомепірак.

[00211] Відповідно до одного варіанта здійснення сполуку, описану в даному документі, можна вводити із селективним інгібітором COX-2 для лікування або попередження запалення. Ілюстративні селективні інгібітори COX-2 включають, наприклад, деракоксиб, парекоксиб, целококсиб, валдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб і люміракоксиб.

[00212] Відповідно до певних варіантів здійснення, запропоновану сполуку вводять у комбінації з антрацикліном або інгібітором топоізомерази II. Відповідно до певних варіантів здійснення запропоновану сполуку вводять у комбінації з доксорубіцином (Dox). Відповідно до певних варіантів здійснення запропоновану сполуку вводять у комбінації з бортезомібом (у тому числі в ширшому сенсі з карфілзомібом). Несподівано було встановлено, що результатом комбінації запропонованої сполуки з Dox або бортезомібом спостерігався синергічний ефект (тобто сильніший ефект, ніж адитивний).

Вірусні інфекції

[00213] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, обумовленого вірусною інфекцією, зокрема, у людей та інших ссавців. Сполуку, описану в даному документі, можна вводити перед виникненням, під час вірусної інфекції або після початку вірусної інфекції. У разі профілактичного застосування дані сполуки бажано надавати заздалегідь будь-якої вірусної інфекції або її симптому.

[00214] Ілюстративні вірусні захворювання включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит у новонароджених, інфекції, спричинені вірусом Коксакі, інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркітта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоклітинну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес на губах і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний мононуклеоз, інклюзивну цитомегалію, саркому Капоші, мультицентричну хворобу Кастлемана, первинну лімфому з випотом, СНІД, грип, синдром Рея, кір, післяінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні й аногенітальні бородавки, папіломатоз гортані, бородавчасту епідермодисплазію), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, гриппоподібний синдром, важкий бронхіоліт з пневмонією, кірну краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу і оперізуючий герпес.

[00215] Ілюстративні штами вірусу грипу А включають H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Описану в даному документі сполуку також можна застосовувати для лікування або попередження грипу В.

[00216] Ілюстративні вірусні патогенні мікроорганізми включають аденовірус, коксаківірус, вірус денге (Dengue), вірус енцефаліту, вірус Епштейна-Барра, вірус гепатиту А, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, вірус простого герпесу 1 типу, вірус простого герпесу 2 типу, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 8 типу, вірус імунодефіциту людини, вірус грипу, вірус кору, вірус епідемічного паротиту, вірус папіломи людини, вірус парагрипу, вірус поліомієліту, вірус сказу, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус краснухи, вірус вітряної віспи, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус денге (Dungee) і вірус жовтої лихоманки. Вірусні патогенні мікроорганізми можуть також включати віруси, які викликають інфекції, що стійкі до дії лікарських засобів.

[00217] Противірусні препарати являють собою клас лікарських препаратів, що застосовують головним чином для лікування вірусних інфекцій. Противірусну дію зазвичай поділяють на три механізми: пригнічення здатності вірусу проникати в цільову клітину (наприклад, амантадин, римантадин і плеконарил), пригнічення реплікації вірусу (наприклад,

аналоги нуклеозидів, наприклад, ацикловір і зидовудін (AZT) та пригнічення вивільнення вірусу (наприклад, занаївір і озельтамівір).

Офтальмологія

[00218] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження офтальмологічного порушення. Ілюстративні офтальмологічні порушення включають набряк жовтої плями (діабетичний набряк жовтої плями і недіабетичний набряк жовтої плями), суху і вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дисковидну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк повік, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендотальміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетовидний кератит, офтальмологічне захворювання, яке асоціюється з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму вітреоретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хвороба Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкемічну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеву ретинопатію, дефіцит стовбурових клітин рогівкового епітелію і катаракту.

[00219] Інші офтальмологічні порушення, які можна лікувати, використовуючи описані в даному документі сполуки і способи, включають проліферативну вітроретинопатію і хронічне відшарування сітківки.

[00220] Запальні захворювання очей також піддаються лікуванню під час застосування описаних у даному документі сполук і способів.

Нейродегенеративне захворювання

[00221] Нейродегенерація є узагальнюючим терміном для прогресивної втрати структури або функції нейронів, що призводить до загибелі нейронів. Багато нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Паркінсона, Альцгеймера і Гантінгтона, виникають внаслідок нейродегенеративних процесів. Через прогрес в дослідженнях виникає багато загальних рис, які встановлюють взаємозв'язок між даними захворюваннями на субклітинному рівні. Виявлення даних взаємозв'язків дає надію на успіх в терапії, який може зменшити тяжкість багатьох захворювань одночасно. Між різними нейродегенеративними порушеннями існує багато відповідей, що включають нетипові білкові агрегати, а також індукування загибелі клітин.

[00222] Хвороба Альцгеймера характеризується втратою нейронів і синапсів в корі головного мозку і певних ділянках підкіркових структур. Така втрата призводить до вираженої атрофії уражених ділянок, що включає дегенерацію в скроневій долі та тім'яній долі, і в частинах лобового відділу кори і поясній звивині.

[00223] Хвороба Гантінгтона викликає астрогліоз і втрату серединних шипастих нейронів. Ділянки головного мозку уражаються відповідно до їх структури і типів нейронів, які вони містять, зменшуючись в об'ємі за сумарної втрати клітин. Ділянки, що уражаються, розташовані головним чином у смугастому тілі, а також у частинах лобової і скроневої відділів кори. Гіпоталамічні ядра смугастого тіла посилюють контролюючі сигнали в блідий шар, який ініціює та модулює рух. Більш слабкі сигнали, які надходять з гіпоталамічних ядер, таким чином, викликають знижену ініціацію та модуляцію руху, що в результаті призводить до виникнення характерних для даного порушення видів руху. Ілюстративні види лікування хвороби Гантінгтона включають застосування тетрабеназину, нейролептиків, бензодіазепінів, амантадину, ремацеміду, валпроївої кислоти, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI), міртазапіну та антипсихотичних засобів.

[00224] Механізм, за допомогою якого відбувається втрата клітин головного мозку за хвороби Паркінсона, може складатися з надмірного накопичення в пошкоджених клітинах білка альфа-синуклеїну, що зв'язаний з убіквітином. Комплекс альфа-синуклеїн-убіквітин не може бути направлений до протеасоми. Це білкове накопичення утворює білкові цитоплазматичні включення, які називаються тільцями Леві. Останні дослідження патогенезу захворювання показали, що загибель дофамінергічних нейронів шляхом накопичення альфа-синуклеїну виникає внаслідок недосконалості системи, яка переносить білки між двома головними органелами клітин, а саме ендоплазматичним ретикуломом (ER) і апаратом Гольджі. Певні білки, як Rab1, можуть компенсувати дану недосконалість, викликану альфа-синуклеїном, в тваринних моделях. Ілюстративні препарати для лікування хвороби Паркінсона включають

леводопу, агоністи дофаміну, такі як бромокриптин, перголід, праміпексол, ропінірол, пірибедил, каберголін, апоморфін і лісурид, інгібітори ДОФА-декарбоксилази, інгібітори MAO-B, такі як селегілен і расагілен, антихолінергічні засоби і амантадин.

5 [00225] Аміотрофний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу-Геріра) являє собою захворювання, у випадку якого рухові нейрони вибірково піддаються дегенерації. Ілюстративні препарати для лікування ALS включають рілузол, баклофен, діазепам, тригексифенідил і амітриптилін.

[00226] Інші ілюстративні препарати для лікування нейродегенеративних захворювань включають антисенсові олігонуклеотиди і стовбурові клітини.

10 Загоєння ран

[00227] Рани являють собою тип стану, який характеризується пошкодженням клітин або тканин. Загоєння ран являє собою динамічний каскад реакцій, які найбільш оптимальним чином призводять до відновлення цілісності та функції тканини. Процес загоєння ран складається із трьох поєднаних фаз. Перша фаза являє собою фазу запалення, яка характеризується підтриманням гомеостазу, агрегацією тромбоцитів і дегрануляцією. Тромбоцити в якості першої реакції відповіді виділяють велику кількість факторів росту для залучення імунних клітин, епітеліальних клітин і ендотеліальних клітин. Фаза запалення проходить, зазвичай, протягом 0-5 днів. Друга стадія загоєння ран являє собою проліферативну фазу, під час якої макрофаги і гранулоцити проникають у рану. Інфільтруючі фібробласти починають продукувати колаген. Основними характеристиками цієї фази є епітелізація, ангіогенез, утворення грануляційної тканини і продукування колагену. Проліферативна фаза проходить, зазвичай, протягом 3-14 днів. Третя фаза являє собою ремоделюючу фазу, під час якої відбувається формування матриксу. Фібробласти, епітеліальні клітини і ендотеліальні клітини продовжують продукувати колаген і колагеназу, а також матриксні металопротеїнази (MMP) для ремоделювання. Відбувається перехресне зшивання колагену, і рана піддається стягненню. Ремодельюча фаза проходить, зазвичай, протягом від 7 днів до одного року.

[00228] Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для стимуляції загоєння ран (наприклад, стимуляції або прискорення закриття рани та/або загоєння ран, зменшення фіброзного рубцювання тканини в рані та/або навколо неї, інгібування апоптозу клітин, що оточують рану або знаходяться поруч з нею). Таким чином, відповідно до певних варіантів здійснення в даному винаході пропонують спосіб стимуляції загоєння ран у суб'єкта, що передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки (наприклад, інгібітора CRM1), або її фармацевтично прийнятної солі, або композиції. Для цього способу не є необхідним досягнення повного загоєння або закриття рани, а є достатнім стимулювати будь-який ступінь закриття рани. У зв'язку з цим, цей спосіб можна застосовувати окремо або додатково до інших способів загоєння пошкодженої тканини.

[00229] Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування ран протягом фази запалення (або ранньої фази), протягом проліферативної (або проміжної) фази загоєння ран і/або протягом ремоделюючої (або пізньої) фази загоєння ран.

40 [00230] Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт, що потребує загоєння ран, є людиною або твариною, наприклад, собакою, кішкою, конем, свинею або гризуном, таким як миша.

[00231] Відповідно до деяких варіантів здійснення сполук і композицій, описаних в даному документі, які придатні для загоєння ран, застосовують місцево, наприклад, поряд з ділянкою рани, або системно.

45 [00232] Більш конкретно, терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції, описаних у даному документі, можна застосовувати (необов'язково у комбінації з іншими засобами) у відношенні до ділянки рани шляхом покриття рани або використання бинта, перев'язувального матеріалу, шовних матеріалів тощо, які покриті або оброблені сполукою або композицією, описаними у даному документі. Відповідним чином, сполуки та композиції, описані в даному документі, можна складати для місцевого нанесення для лікування поверхневих ран. Склади для місцевої доставки включають такі, які використовують для доставки через рот (трансбукально) і на шкіру, при цьому шар шкіри (тобто епідерміс, власне шкіра та/або підшкірний шар) контактує з описаною в даному документі сполукою або композицією. Системи для місцевої доставки можна використовувати для введення описаних в даному документі сполук і композицій у вигляді складів для місцевого застосування.

50 [00233] У якості альтернативи, описані в даному документі сполуки та композиції, можна наносити на ділянку рани або поруч з нею шляхом, наприклад, парентерального введення розчину, парентерального введення складу з уповільненим вивільненням, або введення біорозкладаючого імплантату, які містять описану в даному документі сполуку або композицію.

[00234] Описані в даному документі сполуки та композиції можна використовувати для лікування гострих ран або хронічних ран. Хронічна рана виникає в результаті порушення нормального репаративного процесу. Хронічні рани можуть розвиватися з гострих ушкоджень, як результат невиявлених персистуючих інфекцій або невідповідного початкового лікування.

5 Однак у більшості випадків, хронічні пошкодження являють собою завершальну стадію прогресуючого відторгнення тканини, пов'язаного зі захворюваннями венозних судин, артеріальних судин або з метаболічними захворюваннями судин, пролежнями, променевими ушкодженнями або пухлинами.

10 [00235] У хронічних ранах загоєння не відбувається з певних причин, що включають порушення кровообігу в діабетичних виразках, значний ступінь некрозу, як, наприклад, у разі опіків та інфекції. У випадку цих хронічних ран життєздатність або фаза загоєння часто являє собою фактор, що обмежує швидкість загоєння. Клітини більше не є життєздатними і, таким чином, фаза первинного загоєння затягується через несприятливі умови у ложі рани.

15 [00236] Хронічні рани включають без обмеження до наступних: хронічні ішемічні ушкодження шкіри; виразки, обумовлені склеродермією; виразки, обумовлені артеріальною недостатністю; виразки, обумовлені синдромом діабетичної стопи; пролежні; виразки, обумовлені венозною недостатністю; рани нижніх кінцівок, що не загоюються; виразки, обумовлені запальними станами та/або рани, що тривало не загоюються. Інші приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні рани, рани, викликані діабетичною

20 нейропатією, венозною недостатністю і артеріальною недостатністю, а також пролежневі рани, і обмороження, і теплові опіки. Ще одні приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні рани, рани, викликані діабетичною нейропатією, венозною недостатністю, артеріальною недостатністю і пролежневі рани.

25 [00237] Гострі рани включають без обмеження післяопераційні рани, рвані рани, гемороїдальні вузли і тріщини.

[00238] Відповідно до конкретного варіанта здійснення описані в даному документі сполуки та композиції можна використовувати для загоєння у суб'єкта діабетичної рани або прискорення загоєння виразок ноги і стопи, що виникають на тлі діабету або ішемії.

30 [00239] Відповідно до одного варіанта здійснення рана є поверхневою раною. Відповідно до іншого варіанту здійснення рана являє собою хірургічну рану (наприклад, хірургічну рану черевної стінки або шлунково-кишкового тракту). Відповідно до додаткового варіанта здійснення рана являє собою опік. Відповідно до ще одного варіанта здійснення рана є результатом впливу іонізуючого випромінювання.

35 [00240] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для загоєння діабетичної рани, рани шлунково-кишкового тракту або для загоєння рубцевих зрощень, що виникають, наприклад, у результаті операційного втручання.

40 [00241] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на тлі іншого захворювання. Наприклад, у разі запальних захворювань шкіри, таких як псоріаз і дерматит, налічується ряд випадків уражень шкіри, які виникають та тлі захворювання, і які викликані глибокими тріщинами в шкірі або зчісуванням шкіри. Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на тлі даних захворювань, наприклад, запальні захворювання шкіри, такі як псоріаз і дерматит.

45 [00242] Відповідно до додаткового варіанта здійснення рана є внутрішньою раною. Відповідно до конкретного аспекту внутрішня рана являє собою хронічну рану. Відповідно до ще одного конкретного аспекту рана являє собою трофічну виразку. Відповідно до ще одного конкретного аспекту внутрішня рана являє собою виразку. Приклади внутрішніх ран включають без обмеження нориці та внутрішні рани, обумовлені реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, хворобою Крона, виразковим колітом, внутрішніми хірургічними швами і кістковими швами. Інші приклади внутрішніх ран включають без обмеження нориці та

50 внутрішні рани, обумовлені реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, внутрішніми хірургічними швами і кістковими швами.

55 [00243] Приклади ран включають без обмеження подряпини, авульсії, відсмоктувальні рани (тобто відкритий пневмоторакс), опікові рани, забої, вогнепальні рани, різані рани, відкриті рани, проникаючі рани, наскрізні рани, колоті рани, нориці, колото-різані рани, хірургічні рани, поверхневі рани шкіри та підшкірної клітковини, діабетичні ушкодження або дотичні рани. Додаткові приклади ран, які можна лікувати сполуками та композиціями, описаними в даному документі, включають гострі стани чи рани, такі як термічні опіки, хімічні опіки, променеві опіки, опіки, викликані надмірною дією ультрафіолетового випромінювання (наприклад, сонячний опік);

60 пошкодження тканин тіла, таких як промежина, в результаті скоротливої діяльності матки та

пологів; пошкодження, що виникли під час медичних маніпуляцій, таких як епізіотомії; пошкодження, викликані травмою, включаючи порізи, розсічення, здирання; пошкодження, що виникли в результаті нещасних випадків; постхірургічні пошкодження, а також хронічні стани, такі як наміни, пролежні, стани, пов'язані з діабетом і поганим кровопостачанням, і всі типи акне.

5 Крім того, рана може включати дерматит, такий як шкірна висипка, попрілість, фолікуліт та екзема, рани після стоматологічного оперативного втручання; періодонтит; рани після травми і рани, обумовлені пухлинами. Ще одні приклади ран включають укуси тварин, захворювання артерій, ужалення й укуси комах, інфекції кісток, дефектні шкірно-м'язові трансплантати, гангрену, розриви шкіри або рвані рани, старіння шкіри, хірургічні розрізи, включаючи хірургічні рани з повільним загоєнням або хірургічні рани, що незагоюються, крововилив у мозок, аневризму, шкірну астеною та післяопераційні інфекції.

10 [00244] Відповідно до переважного варіанта здійснення рана обрана з групи, що складається з опікової рани, різаної рани, відкритої рани, операційної або післяопераційної рани, діабетичного ушкодження, термічного опіку, хімічного опіку, променевого опіку, наміну, пролежня та стану, пов'язаного з діабетом чи поганим кровопостачанням. Відповідно до більш переважних варіантів здійснення рана обрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, операційної або післяопераційної рани, діабетичного ушкодження, наміну, пролежня та стану або рани, пов'язаних з діабетом чи поганим кровопостачанням.

20 [00245] Відповідно до деяких варіантів здійснення рана обрана з групи, що складається з опікової рани, викликаній не випромінюванням, різаної рани, відкритої рани, операційної або післяопераційної рани, діабетичного ушкодження, термічного опіку, хімічного опіку, наміну, пролежня та стану, пов'язаного з діабетом чи поганим кровопостачанням. Відповідно до деяких варіантів здійснення рана обрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, операційної або післяопераційної рани, діабетичного ушкодження, наміна, пролежня та стану, пов'язаного з діабетом чи поганим кровопостачанням.

25 [00246] Дане розкриття також відноситься до способів і композицій для зменшення у суб'єкта утворення рубця при загоєнні рани. Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна вводити безпосередньо в рану або в клітини поруч з раною в кількості, яка є ефективною для зменшення утворення рубця в рані та/або навколо неї. Таким чином, відповідно до деяких варіантів здійснення запропоновано спосіб зменшення у суб'єкта утворення рубця під час загоєння рани, при цьому спосіб передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, (наприклад, інгібітора CRM1) або її фармацевтично прийнятної солі.

30 [00247] Рана може включати будь-яке пошкодження будь-якої частини тіла суб'єкта. Відповідно до варіантів здійснення запропоновано способи усунення, зменшення або зниження утворення рубців у суб'єкта, який потерпає від опікової травми. Відповідно до переважних варіантів здійснення запропоновано способи лікування, зменшення виникнення або зменшення можливості розвитку гіпертрофічних рубців у суб'єкта, який потерпає від гострої або хронічної рани або від пошкодження.

40 Інші порушення

[00248] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для лікування порушень аномального росту тканин і фіброзу, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легенів, фіброз печінки, гломерулонефрит та інші порушення функції нирок.

45 Комбінована променева терапія

[00249] Сполуки та композиції, описані в даному документі, є придатними в якості радіосенсибілізуючих засобів. Таким чином, сполуки і композиції, описані в даному документі, можна вводити в комбінації з проведенням променевої терапії. Променева терапія являє собою використання в медичних цілях проникаючого випромінювання (наприклад, рентгенівського випромінювання, гамма-випромінювання, заряджених частинок) задля зменшення пухлин і знищення злоякісних клітин, і її зазвичай застосовують як частину протиракової терапії. Під час променевої терапії відбувається знищення злоякісних клітин шляхом пошкодження їх ДНК.

50 [00250] Променеву терапію пацієнт може отримувати кількома шляхами. Наприклад, випромінювання може постачатися від зовнішнього джерела, такого як пристрій поза організмом пацієнта, у випадку дистанційної променевої терапії. Під час дистанційної променевої терапії для лікування раку використовують джерело випромінювання, що розташоване поза пацієнтом, зазвичай або радіоактивний ізотоп, такий як ^{60}Co , ^{137}Cs , або джерело жорсткого рентгенівського випромінювання, таке як лінійний прискорювач. Зовнішнє джерело генерує колімований пучок, направлений на ділянку локалізації пухлини в тілі пацієнта. Під час дистанційної променевої терапії усуваються деякі труднощі внутрішньої променевої терапії, але у цьому випадку

відбувається небажане і неминуче опромінення значного обсягу непухлинної або здорової тканини, що знаходяться на шляху пучка випромінювання разом з пухлинною тканиною.

[00251] Шкідливий вплив опромінення на здорову тканину можна зменшити шляхом підтримки заданої дози опромінення в пухлинній тканині, направляючи пучок зовнішнього випромінювання на пацієнта під різними кутами за допомогою пристрою "гентрі", при цьому пучки конвергуються на ділянку локалізації пухлини. Конкретний обсяг частин здорової тканини вздовж шляху пучка випромінювання змінюється, у разі чого зменшується загальна доза для кожної такої частини здорової тканини протягом повного курсу лікування.

[00252] Опромінення здорової тканини також можна зменшити шляхом точної колімації пучка випромінювання на загальний поперечний профіль пухлини, взятої перпендикулярно осі пучка випромінювання. Для отримання такої кільцевої колімації існує ряд систем, деякі з яких використовують багатопелюсткові діафрагми, які можуть сегментарно створювати непроникну для радіаційного випромінювання маскуючу заслінку довільної структури.

[00253] Для отримання дози зовнішнього радіоактивного випромінювання кількість разових осередкових доз може щонайменше складати приблизно 1 греї (Гр), щонайменше один раз на два дні щодо обсягу, який піддається опроміненню. Відповідно до конкретного варіанту здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять при разових осередкових дозах, які складають щонайменше приблизно 2 греї (Гр), щонайменше один раз на день щодо обсягу, який піддається опроміненню, впродовж п'яти днів поспіль на тиждень. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять при разових осередкових дозах, які складають 10 Гр через день, три рази на тиждень щодо обсягу, який піддається опроміненню. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення проводять лікування потребуючого в цьому пацієнта за загальної дози щонайменше приблизно в 20 Гр. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення проводять лікування пацієнта, що цього потребує, за дози щонайменше приблизно в 30 Гр. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення проводять лікування потребуючого в цьому пацієнта за дози щонайменше приблизно в 40 Гр.

[00254] Зазвичай пацієнт піддається до дистанційної променевої терапії чотири або п'ять разів на тиждень. Повний курс лікування триває, як правило, від одного до семи тижнів залежно від типу раку і мети лікування. Наприклад, пацієнт може отримувати дозу 2 Гр/день впродовж 30 днів.

[00255] Внутрішня променева терапія являє собою місцеву променеву терапію, означаючи у цьому випадку, що джерело радіоактивного випромінювання розміщують в ділянці локалізації пухлини або в ураженій області. Засіб для внутрішньої променевої терапії можна доставляти шляхом розташування джерела радіоактивного випромінювання всередину області, що потребує лікування, або поруч з нею. Внутрішня променева терапія також називається близькофокусною променевою терапією. Близькофокусна променева терапія включає внутрішньопорожнинне лікування та внутрішньотканинне лікування. У випадку внутрішньопорожнинного лікування контейнери, які містять джерело радіоактивного випромінювання, поміщають в пухлину або поруч з нею. Джерела поміщають у порожнину тіла. У випадку внутрішньотканинного лікування джерела радіоактивного випромінювання безпосередньо поміщають у пухлину. Ці джерела радіоактивного випромінювання можуть постійно знаходитися всередині організму пацієнта. Зазвичай, джерела радіоактивного випромінювання видаляють із тіла пацієнта через декілька днів. Джерела радіоактивного випромінювання розміщують у контейнерах.

[00256] Існує низка способів ведення радіофармацевтичного засобу. Наприклад, радіофармацевтичний засіб вводять шляхом цільової доставки або шляхом системної доставки цілеспрямовано діючих радіоактивних кон'югатів, таких як мічене радіоактивним ізотопом антитіло, мічений радіоактивним ізотопом пептид і ліпосомної системи доставки. Відповідно до одного конкретного варіанта здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою мічене радіоактивним ізотопом антитіло. Дивись, наприклад, Ballangrud A. M., et al. Cancer Res., 2001; 61:2008-2014 і Goldenber, D.M. J. Nucl. Med., 2002; 43(5):693-713, зміст яких включено в даний документ за допомогою посилання.

[00257] Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення цілеспрямованої доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, можна вводити за допомогою ліпосомних систем доставки, таких як дрібні одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можна утворювати з ряду фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліни. Дивись, наприклад, Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42:499-504, зміст якого включено в даний документ за допомогою

посилання.

[00258] Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою пептид, мічений радіоактивним ізотопом. Дивись, наприклад, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the
5 diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot 2002 Nov; 57(5):749-63, зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання.

[00259] Близькофокусну променеву терапію, крім використання для цілеспрямованої доставки, можна застосовувати для доставки фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, в цільову ділянку. Близькофокусна променева терапія являє собою методику, за якої
10 джерела радіоактивного випромінювання розташовують настільки близько до ділянки локалізації пухлини, наскільки це можливо. У багатьох випадках дане джерело вводять безпосередньо в пухлину. Джерела радіоактивного випромінювання можуть бути представлені у формі дроту, радіоактивних зерен або стрижнів. Зазвичай використовують цезій, іридій або йод.

[00260] Системна променева терапія являє собою інший тип променевої терапії, який
15 передбачає застосування радіоактивних речовин у крові. Системна променева терапія є формою цілеспрямовано діючої терапії. Під час системної променевої терапії пацієнт, як правило, приймає всередину радіоактивну речовину або отримує ін'єкцію радіоактивної речовини, такої як радіоактивний йод, або радіоактивної речовини, пов'язаної з моноклональним антитілом.

[00261] Зазначений в даному документі "фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом" відноситься до фармацевтичного засобу, який містить щонайменше один радіоактивний ізотоп, що є джерелом радіоактивного випромінювання. Фармацевтичні засоби, мічені радіоактивним ізотопом, регулярно застосовують в медичній радіології для діагностики та/або терапії різних захворювань. Фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом,
25 наприклад, мічене радіоактивним ізотопом антитіло, містить радіоактивний ізотоп (RI), який виконує функцію джерела радіоактивного випромінювання. У даному документі передбачено, що термін "радіоактивний ізотоп" включає радіоактивні ізотопи металів і неметалів. Радіоактивний ізотоп вибирають виходячи з медичного застосування мічених радіоактивним ізотопом фармацевтичних засобів. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом металу, тоді хелатор, як правило, використовують для зв'язування радіоактивного ізотопу металу із залишком молекули. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом неметалу, тоді радіоактивний ізотоп неметалу, як правило, сполучений безпосередньо із залишком молекули або за допомогою лінкера. [00262] "Радіоактивний ізотоп металу", що використовується в данному документі, являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп металу, який можна
35 застосовувати в терапевтичній або діагностичній процедурі in vivo або in vitro. Придатні радіоактивні ізотопи металів включають без обмеження актиній-225, сурму-124, сурму-125, миш'як-74, барій-103, барій-140, берилій-7, вісмут-206, вісмут-207, вісмут-212, вісмут-213, кадмій-109, кадмій-115m, кальцій-45, церій-139, церій-141, церій-144, цезій-137, хром-51, кобальт-55, кобальт-56, кобальт-57, кобальт-58, кобальт-60, кобальт-64, мідь-60, мідь-62, мідь-64, мідь-67, ербій-169, європій-152, галій-64, галій-67, галій-68, гадоліній-153, гадоліній-157, золото-195, золото-199, гафній-175, гафній-175-181, гольмій-166, індій-110, індій-111, іридій - 192, залізо-55, залізо-59, криптон-85, свинець-203, свинець-210, лютецій-177, марганець-54, ртуть-197, ртуть-203, молібден-99, неодим-147, нептуній-237, нікель-63, ніобій-95, осмій-185 + 191, паладій-103, паладій-109, платина-195m, празеодим-143, прометій-147, прометій-149, протактиній-233, радій-226, реній-186, реній-188, рубідій-86, рутеній-97, рутеній-103, рутеній-105, рутеній-106, самарій-153, скандій-44, скандій-46, скандій-47, селен-75, срібло-110m, срібло-111, натрій-22, стронцій-85, стронцій-89, стронцій-90, сірка-35, тантал-182, технецій-99m, телур-125, телур-132, талій-204, торій-228, торій-232, талій-170, олово-113, олово-114, олово-117m, титан-44, вольфрам-185, ванадій-48, ванадій-49, ітербій-169, ітрій-86, ітрій-88, ітрій-90, ітрій-91,
40 цинк-65, цирконій-89 і цирконій-95.

[00263] "Радіоактивний ізотоп неметалу", що використовується в данному документі, являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп неметалу (неметалічний радіоактивний ізотоп), який є придатним для терапевтичної або діагностичної процедури in vivo або in vitro. Придатні радіоактивні ізотопи неметалів включають без обмеження йод-131, йод-125, йод-123, фосфор-32, астат-211, фтор-18, вуглець-11, кисень-15, бром-76 і азот-13.
55

[00264] Визначення найбільш відповідного ізотопу для променевої терапії вимагає оцінки низки чинників. Ці чинники включають поглинання пухлиною і утримання, нирковий кліренс, інтенсивність випромінювання, час напіврозпаду і специфічну активність радіоактивного ізотопу, а також технічну можливість великомасштабного, економічно вигідного виробництва радіоактивних ізотопів. Ключовим моментом в терапевтичному застосуванні фармацевтичного
60

засобу, міченого радіоактивним ізотопом, є доставка необхідної кількості дози радіоактивного випромінювання в пухлинні клітини і досягнення цитотоксичного або туморицидного ефекту, не викликаючи при цьому неконтрольованих побічних ефектів.

[00265] Переважним є те, щоб фізичний період напіврозпаду терапевтичного радіоактивного ізотопу був подібний біологічному періоду напіввиведення фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, в ділянці локалізації пухлини. Наприклад, якщо період напіврозпаду радіоактивного ізотопу занадто короткий, основний розпад відбудеться до досягнення фармацевтичним засобом, міченим радіоактивним ізотопом, максимального співвідношення осередок/фон. З іншого боку, занадто тривалий період напіврозпаду може призвести до надходження зайвої дози радіоактивного випромінювання в нормальні тканини. В ідеальному варіанті радіоактивний ізотоп повинен характеризуватися досить довгим напіврозпадом для досягнення мінімальної потужності дози і для опромінення всіх клітин під час фаз клітинного циклу, які найбільш чутливі до радіаційного випромінювання. Крім того, період напіврозпаду радіоактивного ізотопу повинен бути досить довгим для того, щоб забезпечити час, необхідний для виробництва, продажу і транспортування.

[00266] Іншими практичними рекомендаціями у виборі радіоактивного ізотопу для зазначеного застосування в протипухлинній терапії є доступність та якість. Чистота має бути належною і відтворюваною, оскільки невеликі кількості домішок можуть негативно впливати на мічення радіоактивним ізотопом і радіохімічну чистоту фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом.

[00267] Як правило, кількість ділянок цільових рецепторів в пухлинах обмежена. У зв'язку з цим переважним є те, щоб радіоактивний ізотоп характеризувався високою специфічною активністю. Специфічна активність в основному залежить від способу отримання. Домішки металів-забруднювачів необхідно зводити до мінімуму, оскільки вони часто конкурують з радіоактивним ізотопом за хелатор, і їх металеві комплекси конкурують за зв'язування рецепторів з хелатуючим засобом, міченим радіоактивним ізотопом.

[00268] Тип випромінювання, який є відповідним для застосування в способах за даним винаходом, може варіювати. Наприклад, випромінювання за характером може бути електромагнітним або корпускулярним. Електромагнітне випромінювання в практичній реалізації даного винаходу включає без обмеження рентгенівське випромінювання і гамма-випромінювання. Корпускулярне випромінювання, що застосовується в практичній реалізації даного винаходу, включає без обмеження електронні промені (бета-частинки), пучки протонів, пучки нейтронів, альфа-частинки і негативно заряджені пі-мезони. Дозу випромінювання можна доставляти з використанням традиційного для радіологічного лікування пристрою і способів, і шляхом інтраопераційних і стереотаксичних способів. Додаткові обговорення способів променевої терапії, придатних для застосування у практичній реалізації даного винаходу можна знайти в Steven A. Leibel et al., *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (опубл. W. B. Saunders Company), і, зокрема, в розділах 13 і 14. Дозу випромінювання також можна доставляти за допомогою інших способів, таких як цільова доставка, наприклад, за допомогою радіоактивних "зерен", або за допомогою системної доставки цілеспрямовано діючих мічених радіоактивним ізотопом кон'югатів. J. Padawer et al., *Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). У практичній реалізації даного винаходу можна застосовувати інші способи доставки дози випромінювання.

[00269] Для протипухлинної терапії вивчали джерела випромінювання як α -, так і β -частинок. Альфа-частинки є особливо придатними цитотоксичними засобами, оскільки вони розсіюють велику кількість енергії в межах одного або двох діаметрів клітин. Джерела випромінювання β -частинок характеризуються відносно великою глибиною проникнення (2-12 мм в тканині) в залежності від рівня енергії. Глибоке проникнення є особливо важливим відносно солідних пухлин, які характеризуються неоднорідними потоком крові і/або експресією рецепторів. Джерела випромінювання β -частинок забезпечують більш однорідний розподіл дози навіть у разі їх неоднорідного розподілу в цільовій тканині.

[00270] Відповідно до конкретного варіанта здійснення терапевтично ефективні кількості сполук і композицій, описаних у даному документі, вводять у комбінації з терапевтично ефективною кількістю випромінювання для лікування раку (наприклад, раку легень, такого як недрібноклітинного раку легень). Кількість необхідної дози випромінювання фахівець у даній галузі може визначити ґрунтуючись на відомих дозах для конкретного типу раку. Дивись, наприклад, *Cancer Medicine* 5th ed., Edited by R.C. Bast et al., July 2000, BC Decker.

[00271] Вищеописане розкриття загалом характеризує даний винахід. Більш повного розуміння можна досягти за допомогою посилання на наступні конкретні приклади. Ці приклади

описані виключно з метою ілюстрації і не мають на увазі обмеження обсягу даного винаходу. Зміни у формі і заміну аналогів розглядають як умови, які можна запропонувати або представити як доцільні. Хоча в даному документі використовували специфічні терміни, такі терміни розглядаються в описовому значенні, а не з метою обмеження.

5

ІЛЮСТРАТИВНІ ПРИКЛАДИ

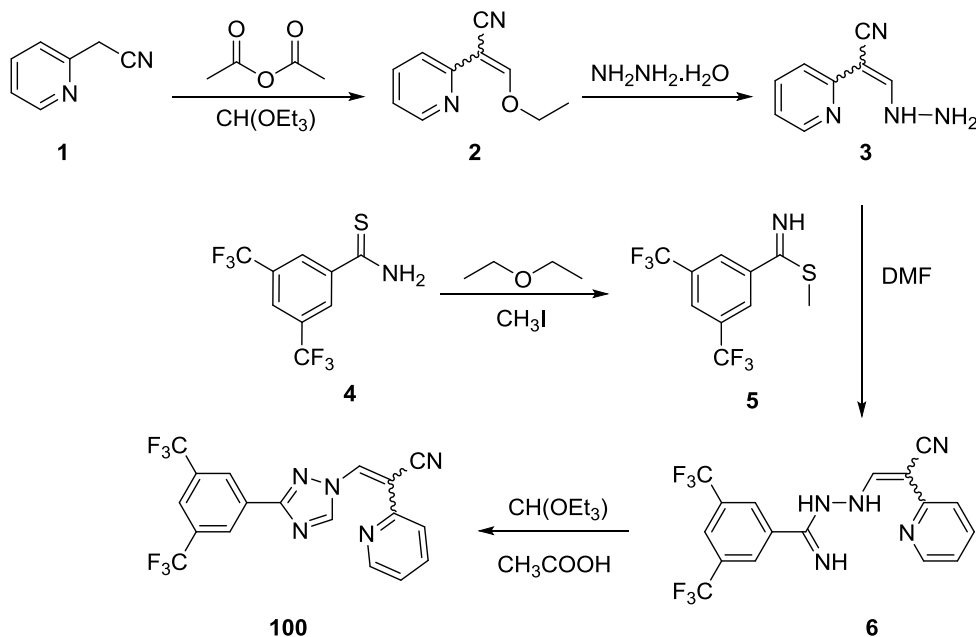
Скорочення

вод.	водний
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
екв.	еквівалент(ів)
Et	етил
EtOAc	етилацетат
г	грам
год	година(годин)
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
LCMS	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
Me	метил
мг	міліграм(ів)
хв	хвилина
мл	мілілітри
NMM	N-метилморфолін
NMR	ядерно-магнітний резонанс
Ph	феніл
THF	тетрагідрофуран
t _R	час утримування

- [00272] У всьому подальшому описі таких способів необхідно розуміти, що за необхідності до різних реагентів і проміжних продуктів будуть додані відповідні захисні групи і згодом видалені з них таким способом, який буде абсолютно зрозумілий фахівцю в галузі органічного синтезу. Загальноприйняті процедури використання таких захисних груп, а також приклади відповідних захисних груп описані, наприклад, у "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Також слід розуміти, що перетворення групи або замісника в іншу групу, або замісник, за допомогою хімічної маніпуляції, може бути проведено з будь-яким проміжним або кінцевим продуктом відповідно до шляху синтезу в напрямку кінцевого продукту, в якому тип перетворення, що здійснюють, обмежений лише специфічною несумісністю інших функціональних груп, які переносить молекула на даній стадії, а також умовами або реагентами, які використовують для перетворення. Подібні специфічні несумісності та шляхи їх подолання за допомогою проведення відповідних перетворень і стадій синтезу належним чином буде абсолютно зрозуміло фахівцю в галузі органічного синтезу.
- Приклади перетворень наведені нижче, і необхідно розуміти, що описані перетворення не є обмеженими лише характерними групами або замісниками, для яких проілюстровані перетворення у прикладах. Посилання на інші відповідні перетворення та їх описи наведені в "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Посилання на інші відповідні перетворення та їх описи наведені в посібниках з органічної хімії, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) або "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Методики очищення проміжних і кінцевих продуктів включають, наприклад, пряму хроматографію і хроматографію з оберненою фазою на колонці або обертовій пластинці, перекристалізацію, дистиляцію і екстрагування рідини рідиною або екстрагування твердої речовини рідиною, які будуть абсолютно зрозумілі фахівцю в даній галузі. Визначення замісників і груп є такими, як наведені для формули I, за винятком випадків іншого визначення. Термін "кімнатна температура" і "температура навколишнього середовища" означатиме, якщо немає інших вказівок, температуру від 16 до 25°C. Термін "флегма" означатиме, якщо не обумовлено інше, стосовно розчинника, який використовують, температуру для зазначеного розчинника, що дорівнює точці кипіння або вища за неї.

Приклад 1. Процедури синтезу
 Синтез 3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (100)

5



Синтез 3-етокси-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (2)

[00273] 2-Піридилацетонітрил (1) (1,00 г, 8,46 ммоль) та триетилортоформіат (1,25 г, 8,46 ммоль) додавали до оцтового ангідриду (1,73 г, 16,93 ммоль) за кімнатної температури. Отриману в результаті реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 3 год, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням 800 мг неочищеного 3-етокси-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (2), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (34%), LCMS: маса/заряд 175,20 [M+H]⁺, t_R = 1,52 хв.

Синтез 3-гідразиніл-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (3)

[00274] 3-Етоксид-2-(піридин-2-іл)акрилонітрил (2) (800 мг, 4,59 ммоль) і гідразингідрат (230 мг, 4,59 ммоль) додавали до води (8 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 1 год, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням 435 мг неочищеного 3-гідразиніл-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (3), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (42%), LCMS: маса/заряд 161,18 [M+H]⁺, t_R = 0,24 хв.

Синтез метил-3,5-біс(трифторметил)бензімідотіоату (5)

[00275] 3,5-Біс(трифторметил)бензотіоамід (4) (15,0 г, 54,91 ммоль) і метилйодид (38,97 г, 274,53 ммоль, 17,1 мл) додавали до діетилового етеру (120 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Твердий продукт фільтрували та сушили з отриманням метил-3,5-біс(трифторметил)бензімідотіоату (5). Вихід (8 г, 51%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

Синтез метил-N'-(2-ціано-2-(піридин-2-іл)вініл)-3,5-біс(трифторметил)бензімідогідрозиду (6)

[00276] Метил-3,5-біс(трифторметил)бензімідотіоат (5) (300 мг, 1,04 ммоль) і 3-гідразиніл-2-(піридин-2-іл)акрилонітрил (3) (184 мг, 1,15 ммоль) додавали до диметилформаміду (1,5 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 год реакційну суміш розбавляли водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням 400 мг неочищеного N'-(2-ціано-2-(піридин-2-іл)вініл)-3,5-біс(трифторметил)бензімідогідрозиду (6), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (96%).

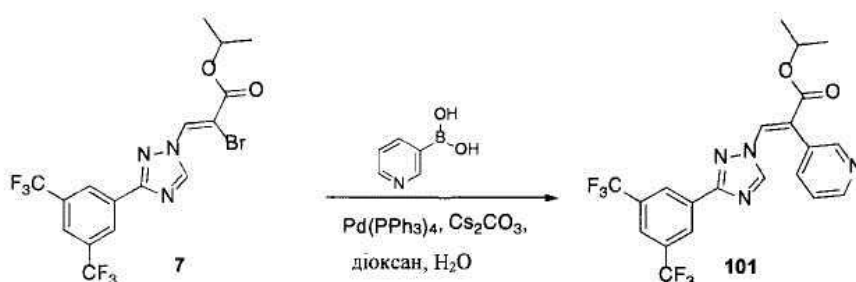
Синтез 3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-2-

іл)акрилонітрилу (100)

[00277] N'-(2-ціано-2-(піридин-2-іл)вініл)-3,5-біс(трифторметил)бензімідогідрозид (6) (400 мг, 1,00 ммоль) і триетилортоформіат (148 мг, 1,00 ммоль) додавали до оцтової кислоти (2 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску, і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням 3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу (100). Вихід (100 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 3H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 410,29 [M+H]⁺, t_R = 2,71 хвилини.

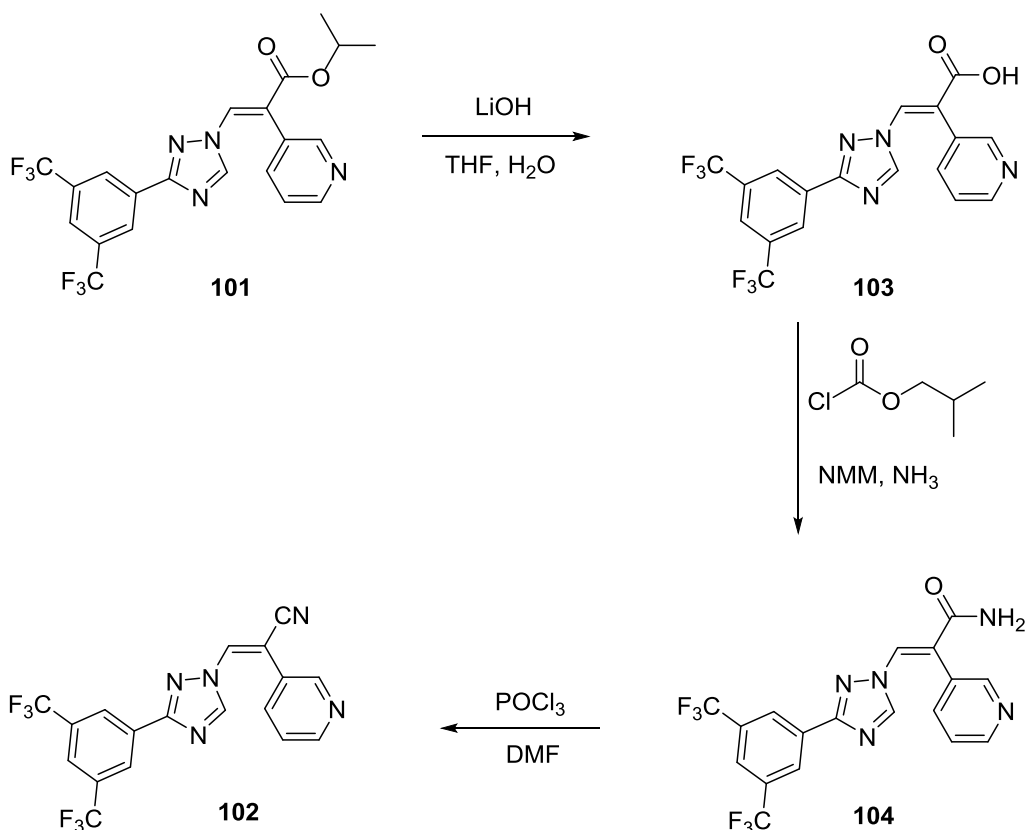
Синтез (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилату (101)

Загальна процедура 1. Крос-сполучення Сузукі



[00278] (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилат (7) (1,0 г, 2,0 ммоль), піридин-3-боронову кислоту (0,39 г, 3,20 ммоль) і розчин карбонату цезію (1,38 г, 4,0 ммоль) у воді (5 мл) додавали до діоксану (20 мл) за кімнатної температури, дегазували і продували, використовуючи N₂. Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,23 г, 0,2 ммоль) додавали до реакційної суміші та отриману в результаті суміш дегазували, а потім продували N₂. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляли водою (150 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи (10% EtOAc у гексані), з отриманням (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилату (101). Вихід (0,399 г, 40%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 471,37 [M+H]⁺, t_R = 2,73 хвилини.

Синтези (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилонітрилу (102), (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилової кислоти (103) і (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акриламід (104)



Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилової кислоти (103)

Загальна процедура 2. Гідроліз естеру

- 5 [00279] Ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилат (101) (1,1 г, 2,3 ммоль) розчиняли в розчині THF: H₂O (1:1) (11 мл) і LiOH·H₂O (0,29 г, 7,0 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш переносили у крижану воду і нейтралізували за допомогою 3 М розчину HCl (10
- 10 мл), і екстрагували етилацетатом (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували за пониженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (6% MeOH у CH₂Cl₂) з отриманням (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилової кислоти (103). Вихід (0,42 г, 42%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 429,29 [M+H]⁺, t_R = 2,17 хвилини.
- 15 Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акриламиду (104)

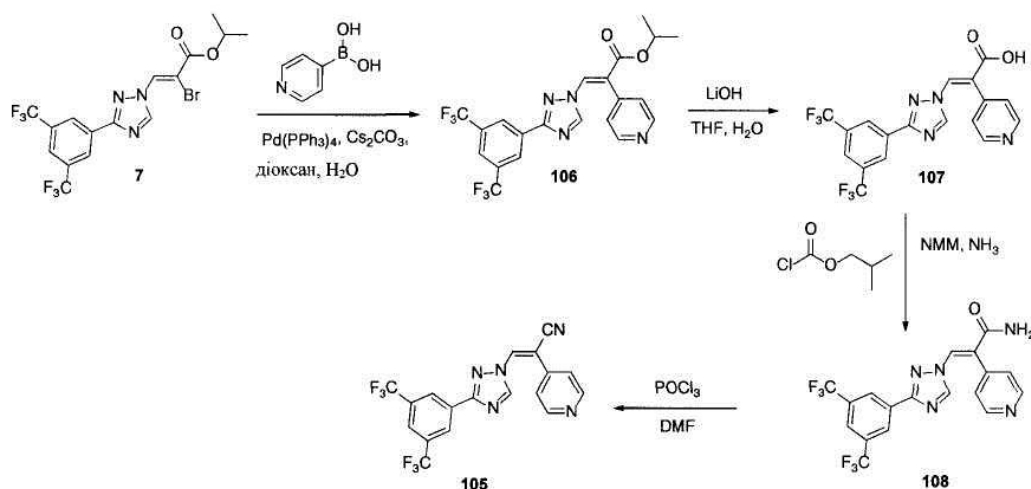
Загальна процедура 3. Перетворення карбонової кислоти в первинний амід

- 20 [00280] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (103) (1 г, 2,3 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і охолоджували до 0°C. До розчину додавали ізобутилхлорформіат (0,49 г, 3,64 ммоль), N-метилморфолін (0,33 г, 3,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і газоподібний аміак пропускали через фільтрат протягом 15 хв. при 0°C. Реакційну суміш переносили у крижану воду і сполуку екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані
- 25 органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували за пониженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням 0,370 г (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акриламиду (104). Вихід (0,370 г, 37%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,23 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 428,30 [M+H]⁺, t_R = 2,31 хвилини.
- 30 Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилонітрилу (102)

Загальна процедура 4. Перетворення первинного аміду в нітрil

[00281] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акриламід (104) (260 мг, 0,60 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (5 мл), до якого додавали оксихлорид фосфору (110 мг, 1,21 ммоль) і охолоджували до 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год, переносили у крижану воду та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували за пониженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилонітрилу (102). Вихід (0,08 г, 32%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 410,0 [M+H]⁺, t_R = 2,37 хвилини.

Синтези (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилонітрилу (105), ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилату (106), (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилової кислоти (107) і (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акриламід (108)



Синтез ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилату (106)

[00282] Ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилат (106) синтезували, використовуючи загальну процедуру 1. Вихід (9%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 471,5 [M+H]⁺, t_R = 2,73 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилової кислоти (107)

[00283] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилову кислоту (107) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2. Вихід (52%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 9,12-9,08 (m, 1H), 8,63-8,53 (m, 3H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 429,11 [M+H]⁺, t_R = 2,01 хвилини.

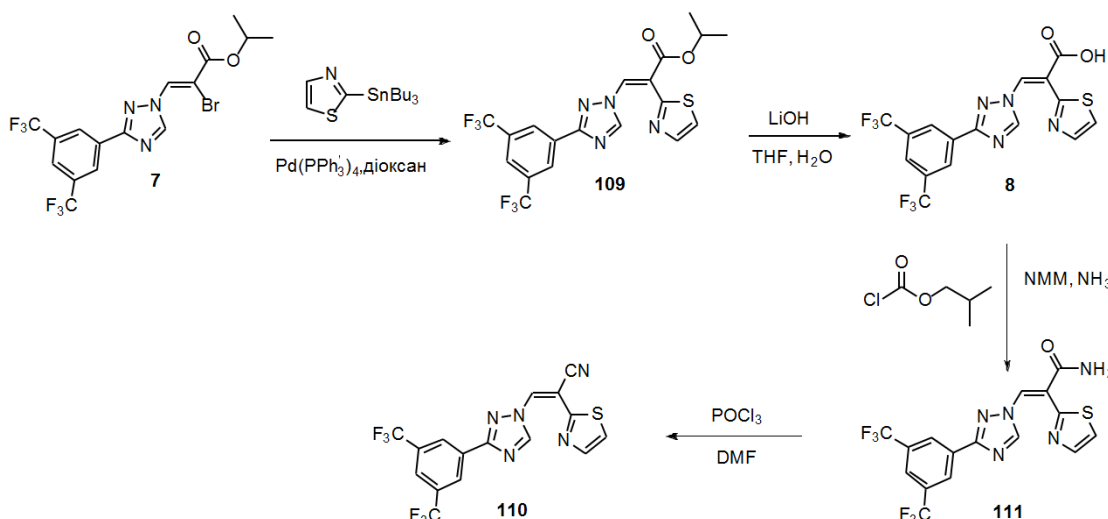
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акриламід (108)

[00284] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акриламід (108) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3. Вихід (33%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 8,24-8,23 (m, 2H), 8,09 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 428,16 [M+H]⁺, t_R = 2,10 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилонітрилу (105)

[00285] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилонітрил (105) синтезували, використовуючи загальну процедуру 4. Вихід (58%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 2H), 8,61 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 410,1 [M+H]⁺, t_R = 2,64 хвилини.

Синтез ізопропіл-(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилату (109), (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилу (110) і (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акриламід (111)



Синтез ізопропіл(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилату (109)

[00286] Ізопропіл(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилат (109) синтезували, використовуючи загальну процедуру 5, яка докладно описана для синтезу (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-4-іл)акриламід (113). Вихід (54%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 477,18 [M+H]⁺, t_R = 2,94 хвилини.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилової кислоти (8)

[00287] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилову кислоту (8) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2 і неочищений продукт використовували на наступній стадії без очистки.

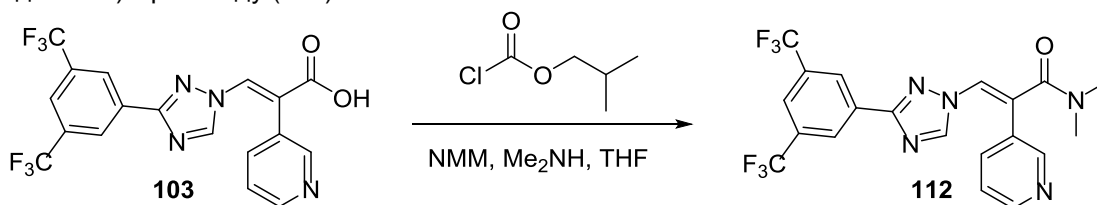
Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акриламід (111)

[00288] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акриламід (111) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3. Вихід (55%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 434,21 [M+H]⁺, t_R = 2,28 хвилини.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилу (110)

[00289] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрил (110) синтезували, використовуючи загальну процедуру 4. Вихід (30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 416,01 [M+H]⁺, t_R = 2,69 хвилини.

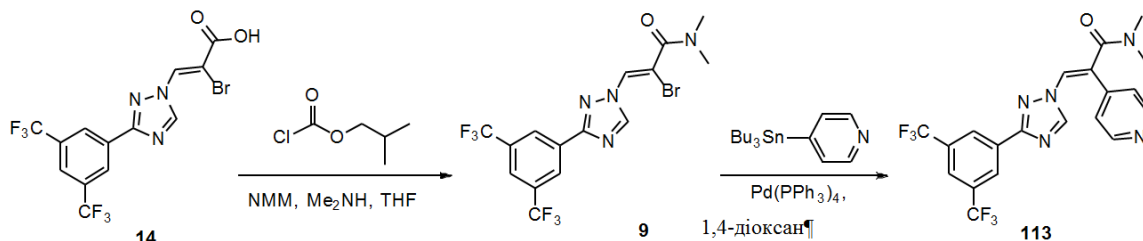
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-3-іл)акриламід (112)



[00290] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (103) (0,15 г, 0,35 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і краплинами додавали ізобутилхлорформіат (0,067 мл, 0,525 ммоль). Потім додавали 4-метилморфолін (0,04 мл, 0,52 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і перемішування протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат охолоджували до 0°C. Диметиламін (2 N у THF, 2 мл) додавали краплинами до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв, підігрівали до кімнатної температури, переносили у крижану воду та екстрагували

етилацетатом (3 x 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували за пониженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5% MeOH : CH_2Cl_2) з отриманням (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-3-іл)акриламід (112). (Вихід: 0,040 г, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,80 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 456,61 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,30 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-4-іл)акриламід (113)



Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бром-N,N-диметилакриламід (9)

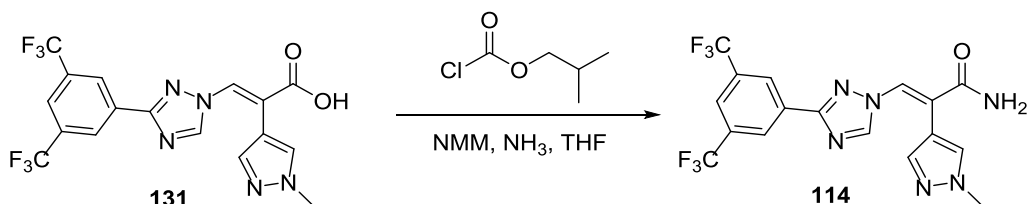
[00291] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бром-акрилову кислоту (7) (0,5 г, 1,16 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і краплями додавали ізобутилхлорформіат (0,22 мл, 1,74 ммоль). N-метилморфолін (0,19 мл, 1,74 ммоль) далі додавали до реакційної суміші та перемішували протягом 5 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, перемішування протягом 30 хв. і фільтрування. Фільтрат охолоджували до 0°C і диметиламін (2 N у THF, 2 мл) додавали краплями, і перемішували протягом 15 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, переносили у крижану воду та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували за пониженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5% MeOH : CH_2Cl_2) з отриманням (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бром-N,N-диметилакриламід (9). (Вихід: 0,2 г, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 457,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,55 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-4-іл)акриламід (113)

Загальна процедура 5. Сполучення Стіллі

[00292] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бром-N,N-диметилакриламід (9) (0,2 г, 0,437 ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (10 мл) за кімнатної температури і дегазували за допомогою N_2 протягом 30 хв. Додавали 4-(трибутилстаніл)піридин (0,19 г, 0,524 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,05 г, 0,0437 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 2 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш переносили у крижану воду та екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували за пониженого тиску з отриманням неочищеної сполуки, яку потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи (0-5% MeOH : CH_2Cl_2), з отриманням (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-4-іл)акриламід (113). (Вихід: 0,05 г, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 456,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,20 хвилини.

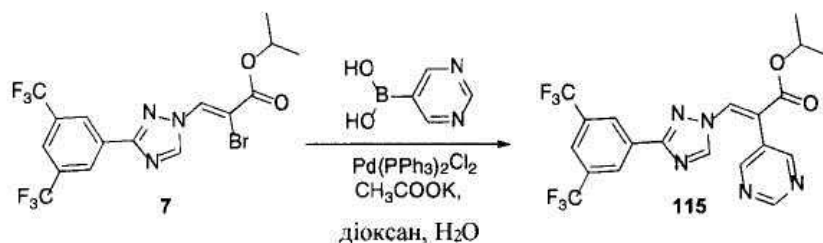
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)акриламід (114)



[00293] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)акриламід (114) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3. (Вихід: 0,01 г, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 431,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,22 хвилини.

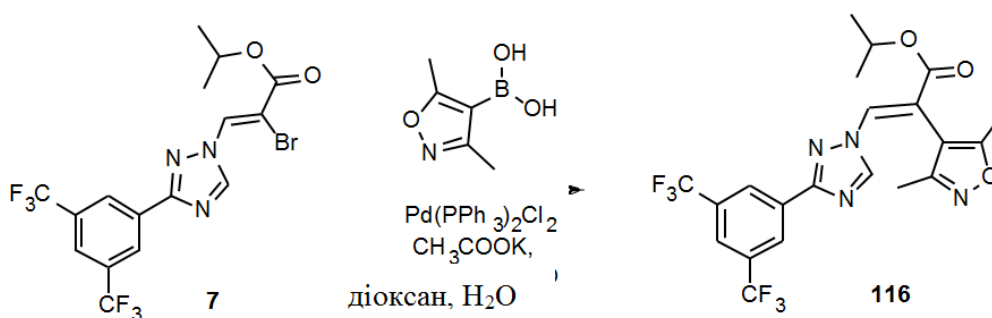
Синтез ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилату (115)

Загальна процедура 6. Сполучення Сузукі – спосіб 2



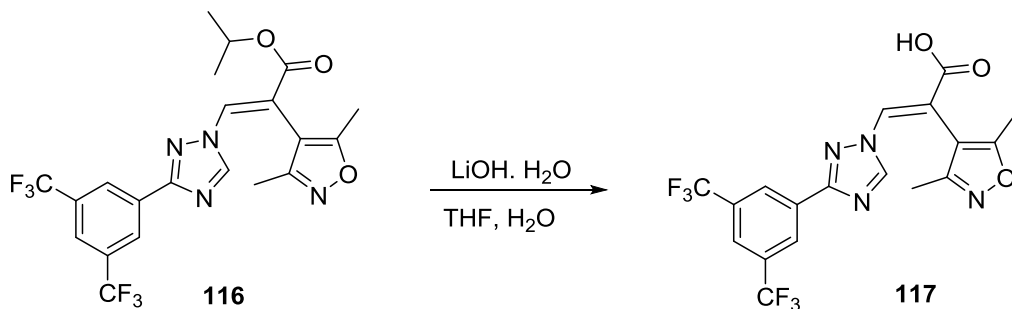
[00294] Ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилат (7) (0,7 г, 1,48 ммоль), піримідин-5-боронову кислоту (0,22 г, 1,77 ммоль) і розчин ацетату калія (0,43 г, 4,4 ммоль) у воді (3,0 мл) додавали в діоксан (15 мл) за кімнатної температури, дегазували і продували за допомогою N_2 . Додавали біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (0,1 г, 0,14 ммоль) і реакційну суміш дегазували і продували, використовуючи N_2 . Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 12 год, розбавляли водою (150 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували за пониженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи (30% EtOAc у гексані), з отриманням ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилату (115) (Вихід: 0,2 г, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 472,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,73 хвилини.

Синтез ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилату (116)



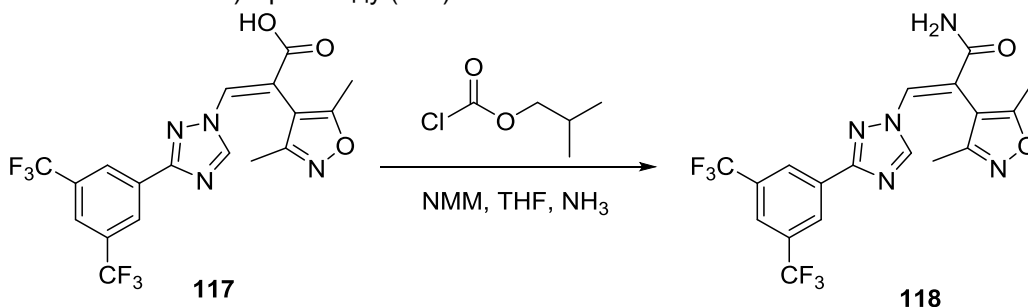
[00295] Ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилат (116) синтезували, використовуючи загальну процедуру 6. (Вихід: 0,2 г, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 5,10-5,07 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 489,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 2,95 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилової кислоти (117)



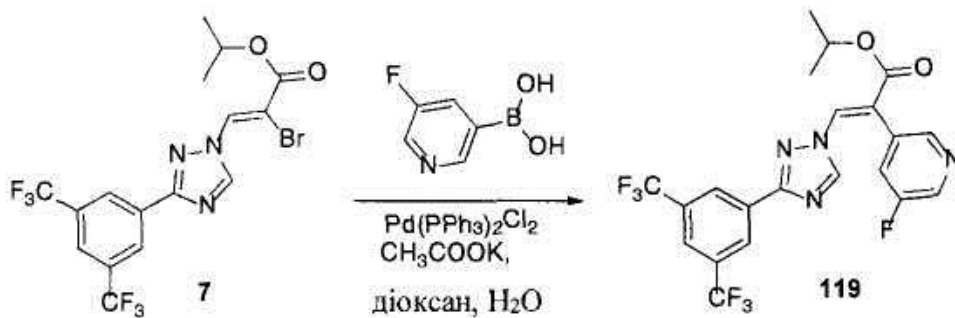
[00296] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилову кислоту (117) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2. (Вихід: 0,1 г, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 447,23 [M+H]⁺, t_R = 2,46 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід (118)



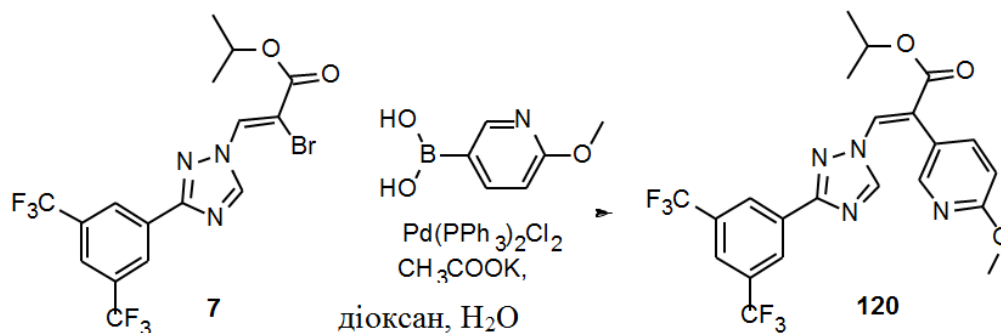
[00297] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід (118) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3. (Вихід: 0,015 г, 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 490,27 [M+45]⁺, t_R = 2,37 хвилини.

Синтез ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилату (119)



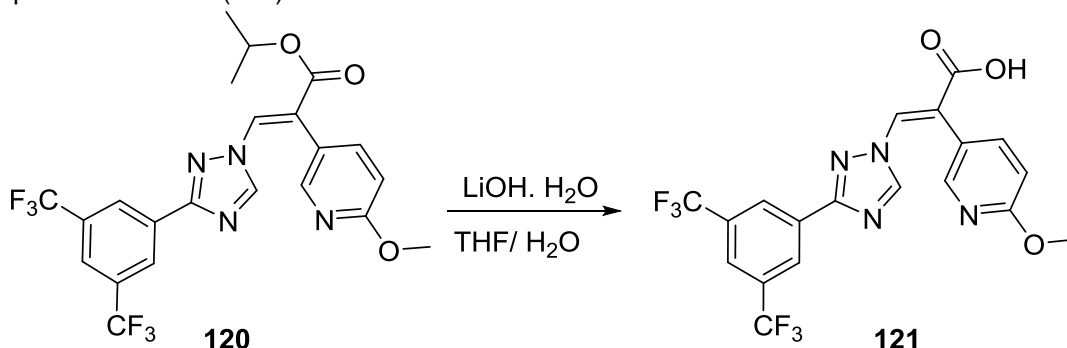
[00298] Ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилат (119) синтезували, використовуючи загальну процедуру 6. (Вихід: 0,2 г, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 489,32 [M+H]⁺, t_R = 2,91 хвилини.

Синтез ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилату (120)



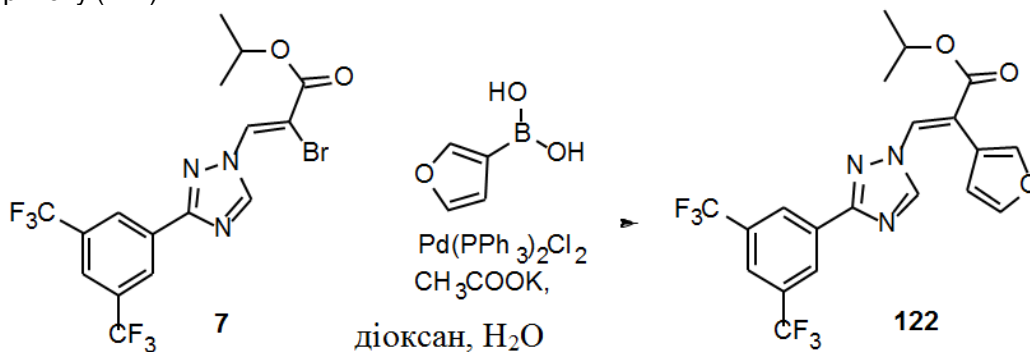
[00299] Ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилат (120) синтезували, використовуючи загальну процедуру 6. (Вихід: 0,14 г, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (dd, $J_1, J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6$ Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 501,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,06$ хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилової кислоти (121)



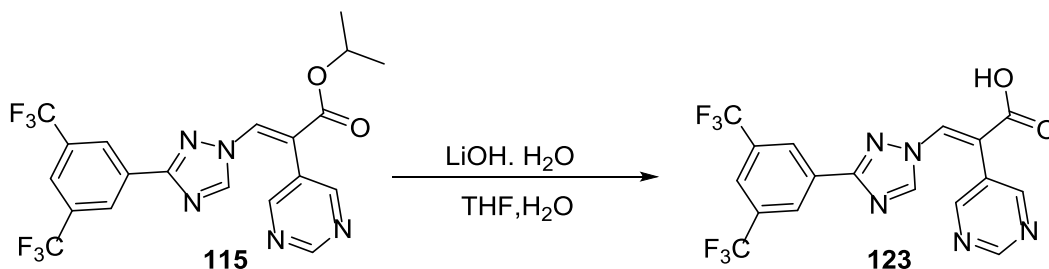
[00300] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилову кислоту (121) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2. (Вихід: 0,1 г, 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, $J_1, J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J_1, J_2 = 0,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 459,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,53$ хвилини.

Синтез ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акрилату (122)



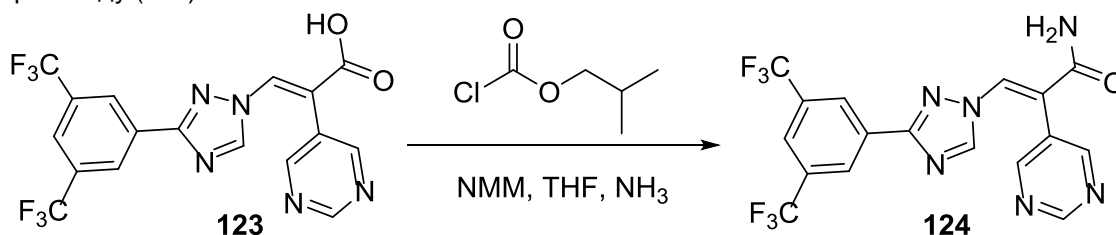
[00301] Ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акрилат (122) синтезували, використовуючи загальну процедуру 6. (Вихід: 0,2 г, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,26 (d, $J = 10$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,41 (dd, $J_1, J_2 = 0,8$ Гц, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6$ Гц, 6H).

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилової кислоти (123)



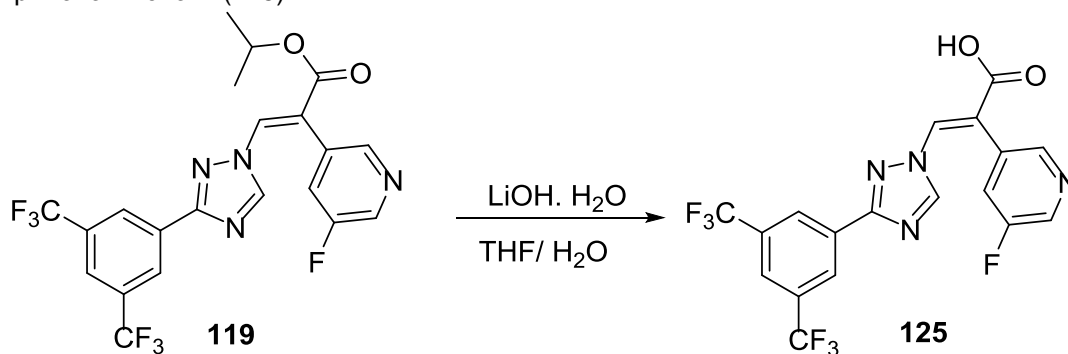
[00302] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилову кислоту (123) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2. (Вихід: 0,15 г, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 430,0 [M+H]⁺, t_R = 2,21 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід (124)



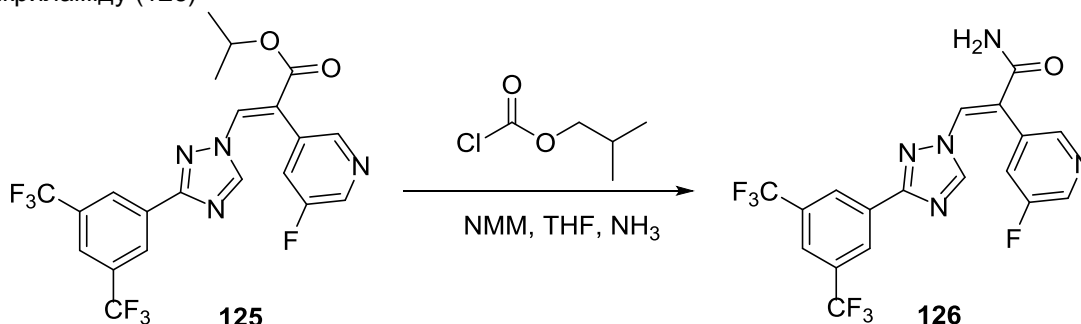
[00303] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід (124) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3 (вихід: 0,03 г, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 429,13 [M+H]⁺, t_R = 2,14 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилової кислоти (125)



[00304] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилову кислоту (125) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2 (вихід: 0,07 г, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 13,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 447,3 [M+H]⁺, t_R = 2,43 хвилини.

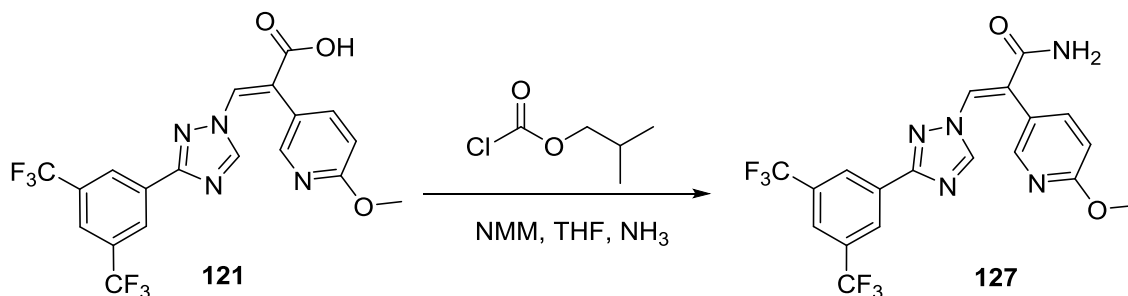
Синтез 3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід (126)



[00305] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід (126) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3 (вихід: 0,04 г, 66%). ¹H

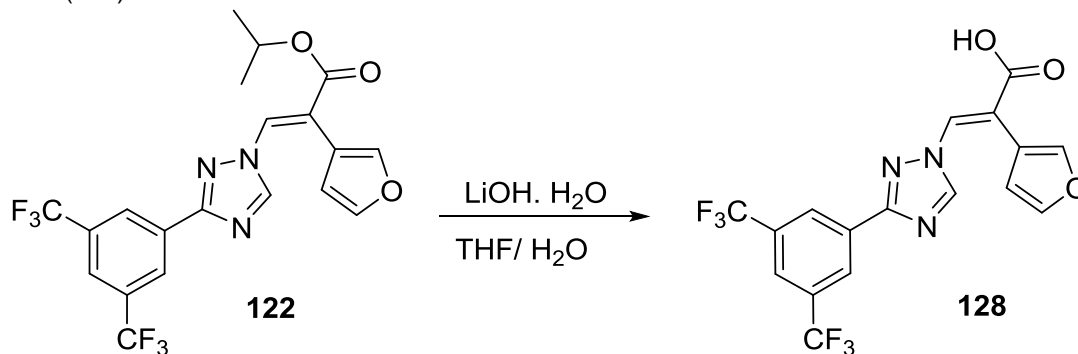
ЯМР (400 МГц, DMSO d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 446,3 $[M+H]^+$, t_R = 2,32 хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акриламід (127)



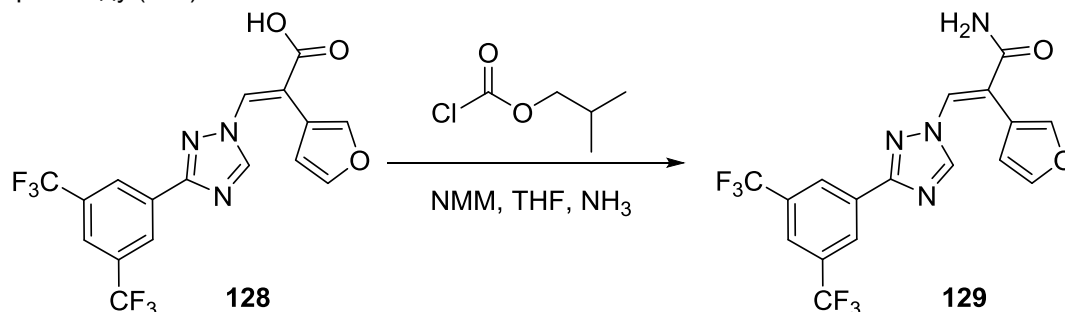
[00306] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акриламід (127) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3 (вихід: 0,05 г, 36%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (d, J = 10 Гц, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,04 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J_1 = 2,4 Гц, J_2 = 2,4 Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 458,36 $[M+H]^+$, t_R = 2,44 хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акрилової кислоти (128)



[00307] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акриловою кислотою (128) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2 (вихід: 0,11 г, 81%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,27 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,40 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 416,25 $[M-H]^-$, t_R = 2,57 хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акриламід (129)



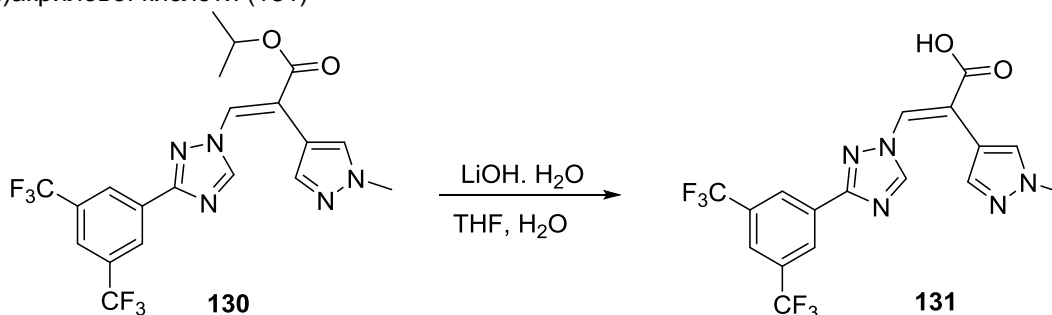
[00308] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акриламід (129) синтезували, використовуючи загальну процедуру 3 (вихід: 0,05 г, 50%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (s, 1H).

Синтез ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)акрилату (130)



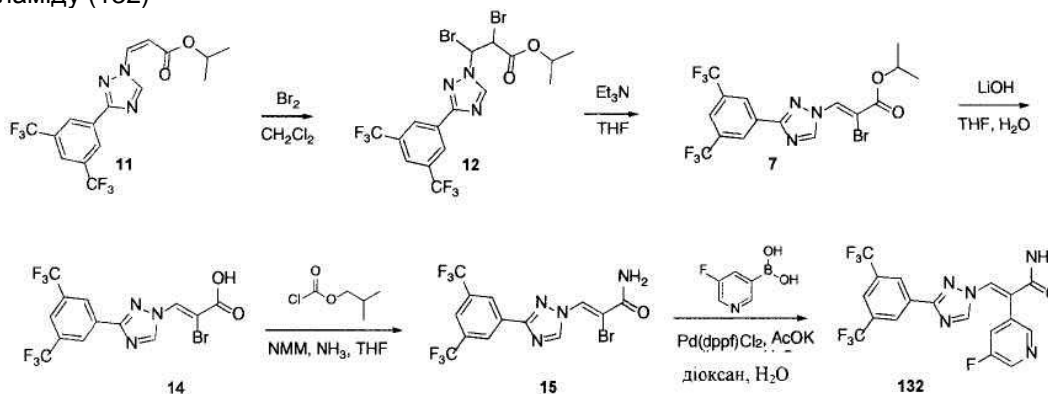
[00309] Ізопропіл-(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)акрилат (130) синтезували, використовуючи загальну процедуру 1 (вихід: 0,32 г, 13%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 474,37 [M+H]⁺, t_R = 2,86 хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)акрилової кислоти (131)



[00310] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)акрилову кислоту (131) синтезували, використовуючи загальну процедуру 2 (вихід: 0,08 мг, 88%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 432,29 [M+H]⁺, t_R = 2,32 хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід (132)



[00311] Синтез ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2,3-дибромпропаноату (12). (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат (11) (100 г, 254,4 ммоль) розчиняли в дихлорметані (500 мл) за кімнатної температури. Бром (80 г, 500 ммоль) додавали краплинами протягом 40 хв. при 0°C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішування протягом 6 год. Реакційну суміш переносили у крижану воду та екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (500 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бісульфіту натрію (500 мл), а потім сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2,3-дибромпропаноату (12), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (130 г, вихід 93%). LCMS: маса/заряд 554,09 [M+H]⁺, t_R = 1,95 хв.

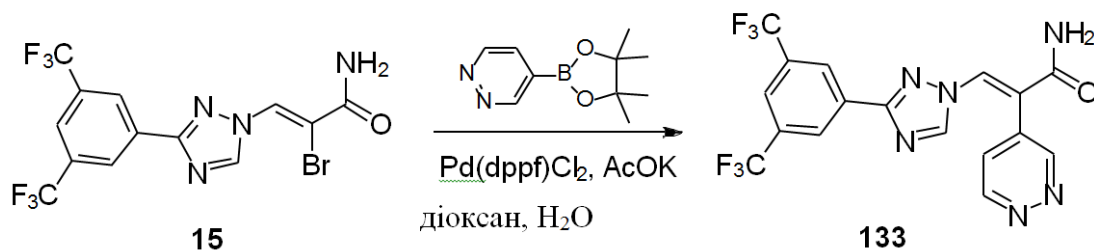
[00312] Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилату (13). Ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2,3-дибромпропаноат (12) (120 г, 217 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (350 мл) та охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (44 г, 434 ммоль) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою (120 мл) та екстрагували етилацетатом (200 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою перекристалізації з 8% EtOAc в петролейному етері з отриманням (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилату (13) у вигляді білої твердої речовини (90 г, вихід 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 472,0 [M+H]⁺, t_R = 2,10 хвилини.

[00313] Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилової кислоти (14). (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилат (13) (40 г, 85 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (350 мл) і воді (85 мл). Водний розчин гідроксиду літію (20 мл, 254 ммоль, 12,7 N) додавали краплинами до суміші при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год і виливали у воду (100 мл), підкисляли за допомогою HCl (3 N) до pH = 3, екстрагували етилацетатом (200 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували за пониженого тиску й очищали за допомогою перекристалізації із 20% EtOAc в петролейному етері з отриманням (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилової кислоти (14) у вигляді білої твердої речовини (27 г, вихід 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,31 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 431,9 [M+H]⁺, t_R = 1,85 хвилини.

[00314] Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриламід (15). (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилової кислоти (14) (50 г, 34,9 ммоль) розчиняли в THF (400 мл) і додавали ізобутилхлорформіат (31,7 г, 224 ммоль), N-метилморфолін (17,8 г, 175,5 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. Пропускали газоподібний аміак протягом 40 хв. при 0°C. Реакційну суміш переносили у крижану воду та екстрагували етилацетатом (300 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою перекристалізації з EtOAc з отриманням 42 г (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриламід (15). Вихід: 85%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,0-7,95 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 429,0 [M+H]⁺, t_R = 1,78 хвилини.

[00315] Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід (132). (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід (132) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 6%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,70 хвилини.

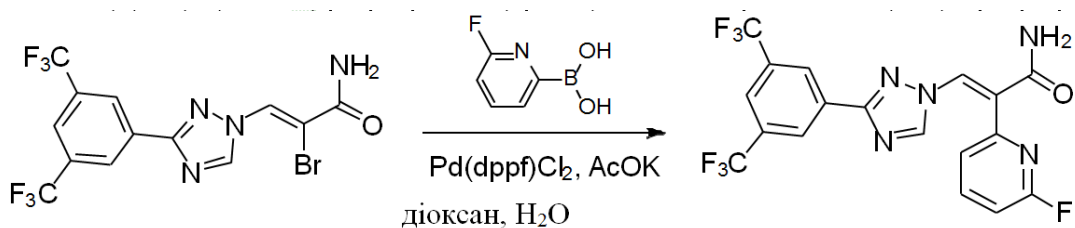
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридазин-4-іл)акриламід (133)



[00316] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридазин-4-іл)акриламід (133) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 2%.

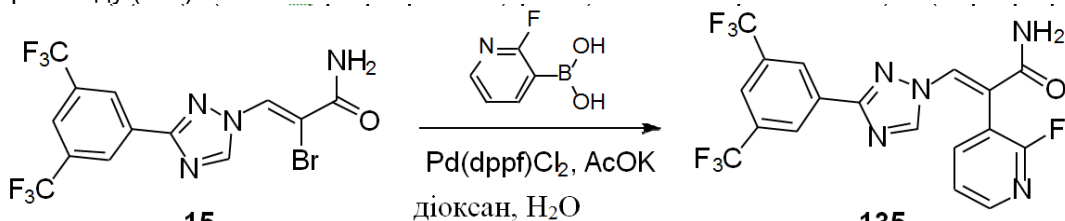
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (dd, J₁ = 5 Гц, J₂ = 1 Гц, 1H), 9,17-9,09 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,36 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 429,1 [M+H]⁺, t_R = 1,54 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-2-іл)акриламід (134)

**15****134**

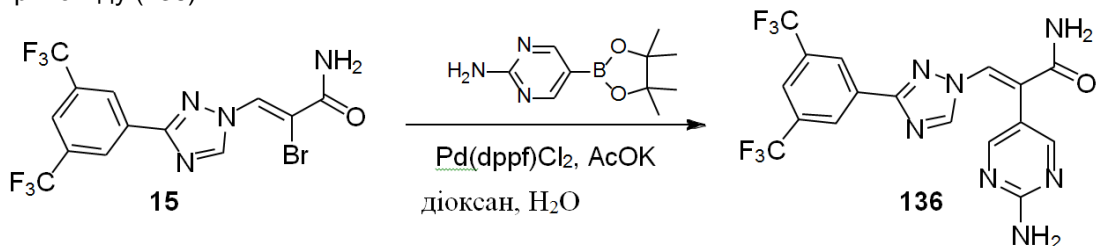
[00317] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-2-іл)акриламід (134) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 40%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,14-8,00 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,84 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-3-іл)акриламід (135)

**15****135**

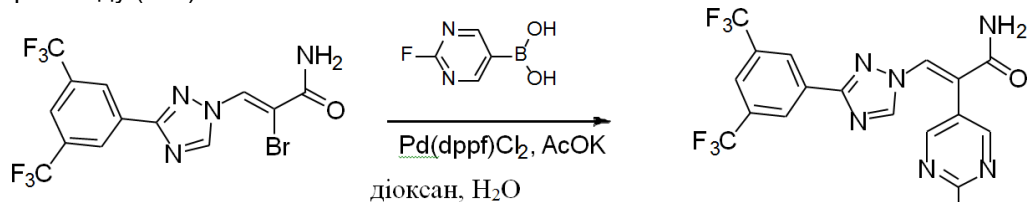
[00318] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-3-іл)акриламід (135) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 14%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4 Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,82 хвилини.

Синтез (E)-2-(2-амінопіримідин-5-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламід (136)

**15****136**

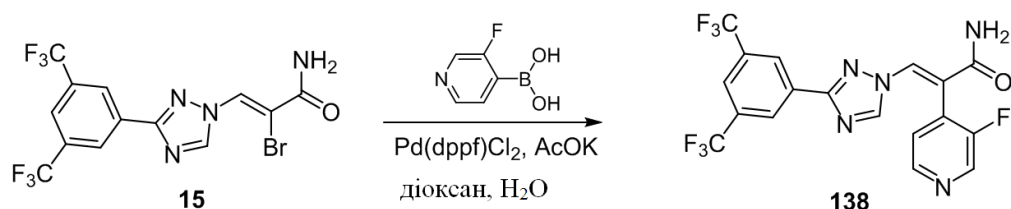
[00319] (E)-2-(2-амінопіримідин-5-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламід (136). Вихід: 25%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,79 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,64 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіримідин-5-іл)акриламід (137)

**15****137**

[00320] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіримідин-5-іл)акриламід (137) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 18%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1,81 хвилини.

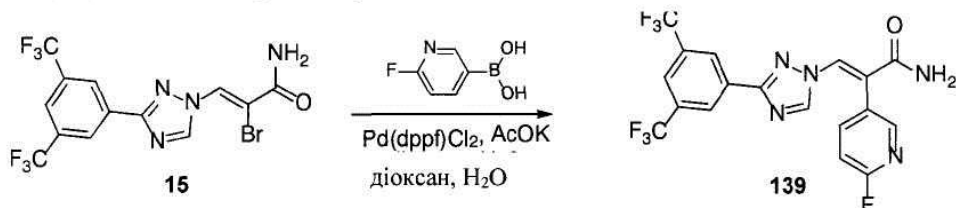
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)акриламід (138)



[00321] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)акриламід (138) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 3%.

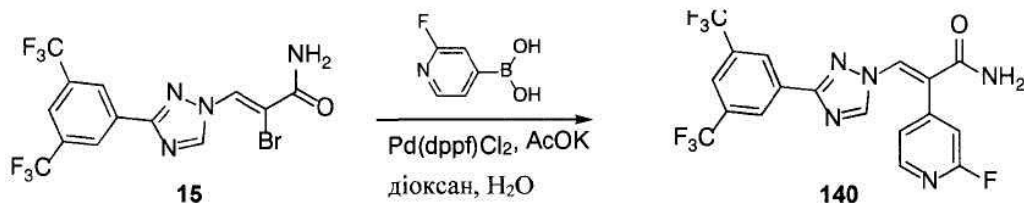
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,0 [M+H]⁺, t_R = 1,69 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-3-іл)акриламід (139)



[00322] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-3-іл)акриламід (139) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 15%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,19 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,84 хвилини.

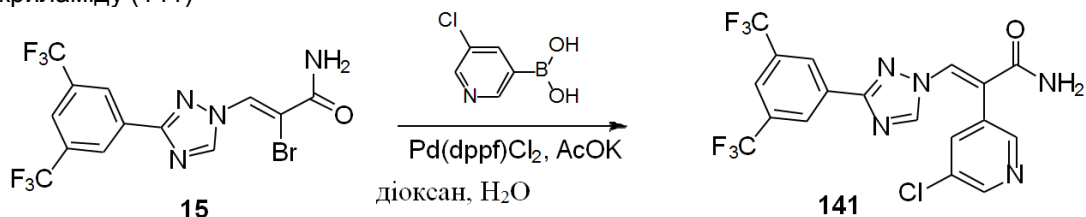
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-4-іл)акриламід (140)



[00323] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-4-іл)акриламід (140) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 29%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,84 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)акриламід (141)

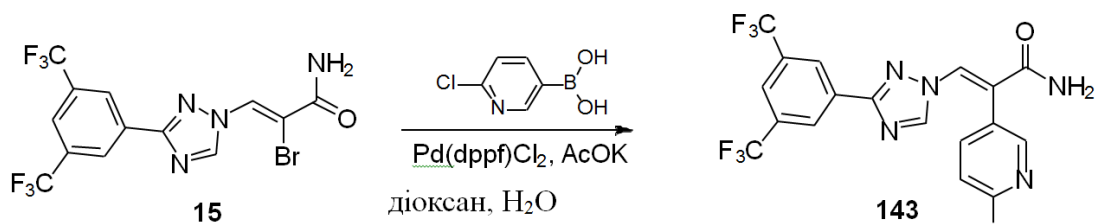


[00324] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)акриламід (141) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 31%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,98-91 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

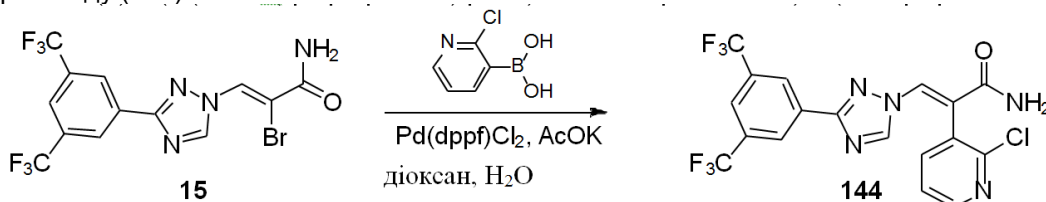
LCMS: маса/заряд 462,0 [M+H]⁺, t_R = 1,76 хв.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (143)



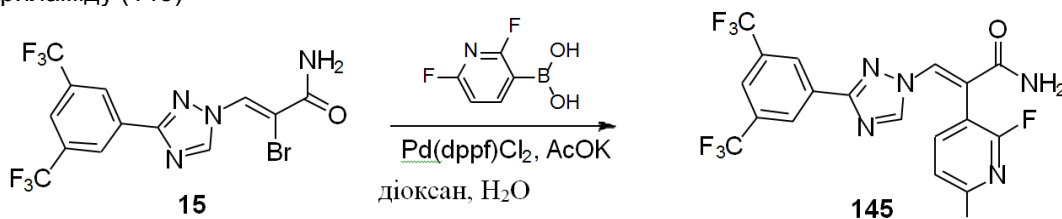
[00325] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (143) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 24%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,24 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 462,0 [M+H]⁺, t_R = 1,77 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-хлорпіридин-3-іл)акриламід (144)



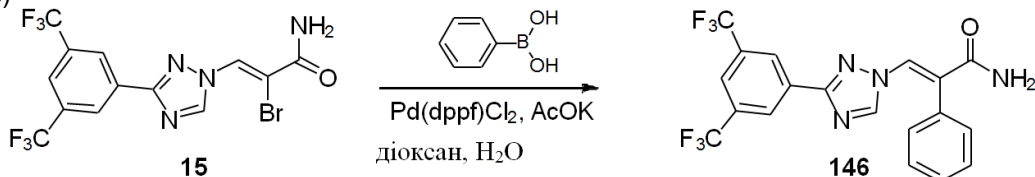
[00326] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-хлорпіридин-3-іл)акриламід (144) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 4%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 462,0 [M+H]⁺, t_R = 1,70 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,6-дифторпіридин-3-іл)акриламід (145)



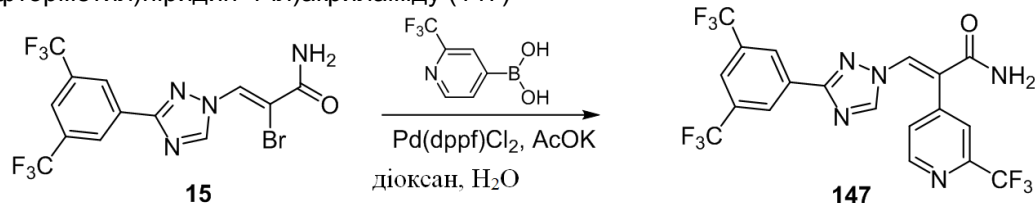
[00327] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,6-дифторпіридин-3-іл)акриламід (145) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 5%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,01 (dd, J₁ = 8 Гц, J₂ = 2 Гц, 1H). LCMS: маса/заряд 464,0 [M+H]⁺, t_R = 1,74 хвилини.

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-фенілакриламід (146)



[00328] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-фенілакриламід (146) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 32%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 427,1 [M+H]⁺, t_R = 2,10 хвилини.

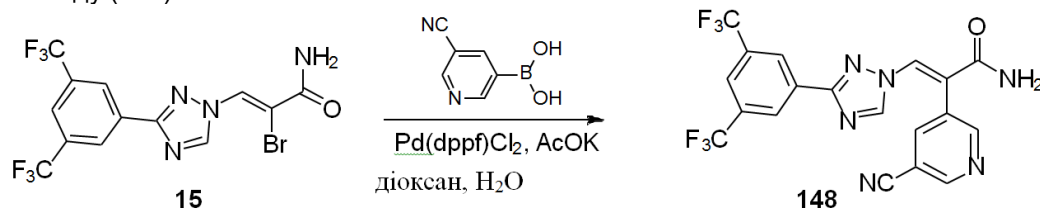
Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)акриламід (147)



[00329] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)акриламід (147) синтезували відповідно до загальної процедури 6.

Вихід: 11%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 5$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 496,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,79$ хвилини.

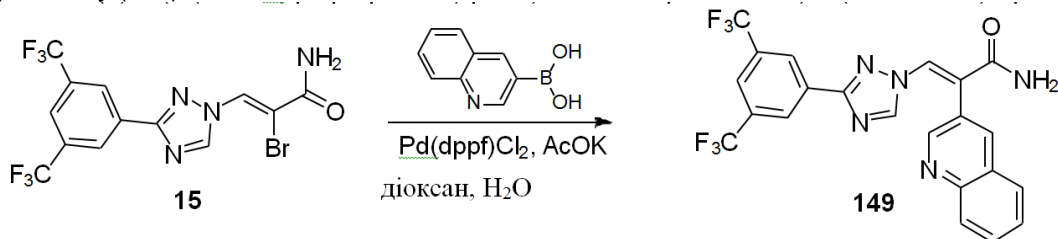
Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-ціанопіридин-3-іл)акриламід (148)



[00330] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-ціанопіридин-3-іл)акриламід (148) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 20%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

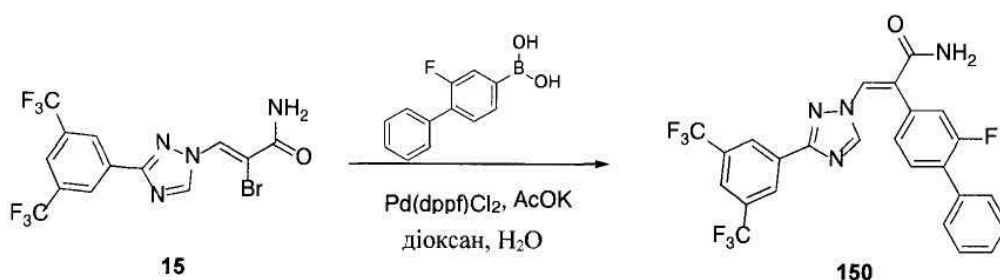
LCMS: маса/заряд 453,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,79$ хв.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(хінолін-3-іл)акриламід (149)



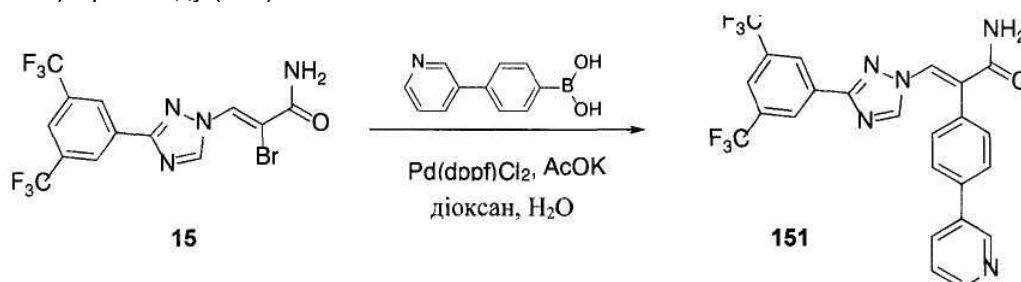
[00331] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(хінолін-3-іл)акриламід (149) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 80%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,12-7,97 (m, 3H), 7,88 (s, 2H), 7,82 (t, $J = 7$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 7$ Гц, 2H), 7,31 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 478,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,64$ хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторбіфеніл-4-іл)акриламід (150)



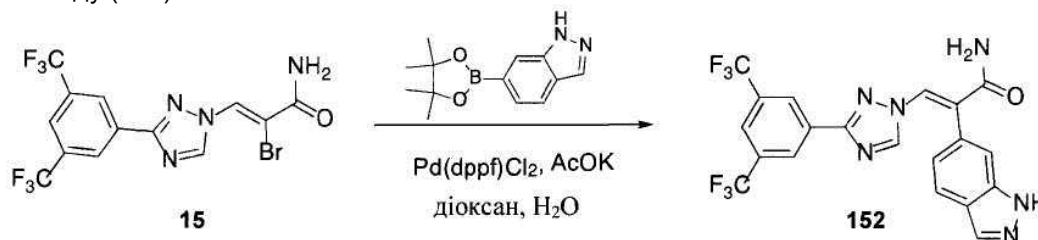
[00332] (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторбіфеніл-4-іл)акриламід (150) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 30%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 4H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,06$ хвилини.

Синтез (Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(4-(піридин-3-іл)феніл)акриламід (151)



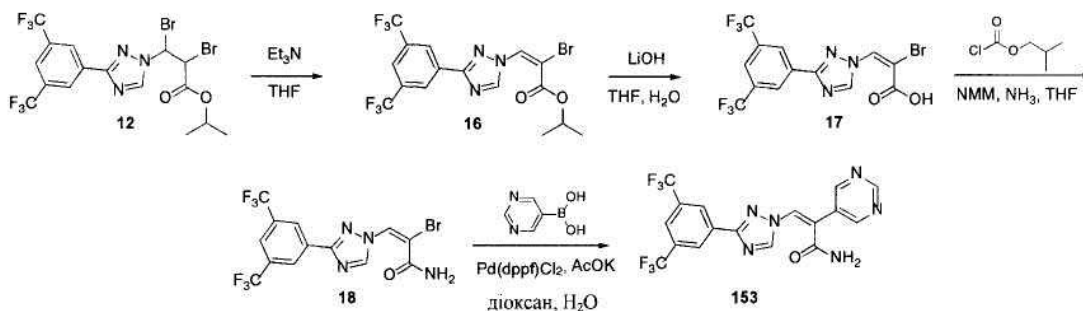
[00333] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(4-(піридин-3-іл)феніл)акриламід (151) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 11%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,84-8,74 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 4H), 7,59 (d, J = 8 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 504,1 [M+H]⁺, t_R = 1,55 хвилини.

5 Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1H-індазол-6-іл)акриламід (152)



[00334] (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1H-індазол-6-іл)акриламід (152) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 46%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8 Гц, 1H). LCMS: маса/заряд 467,1 [M+H]⁺, t_R = 1,67 хвилини.

10 Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід (153)



15 [00335] Синтез (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилату (16). Ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2,3-дибромпропаноат (12) (6,2 г, 11,3 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (40 мл) й охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (2,3 г, 22,5 ммоль) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з отриманням (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилату (16) у вигляді білої твердої речовини (3,1 г, вихід 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 472,0 [M+H]⁺, t_R = 2,02 хвилини.

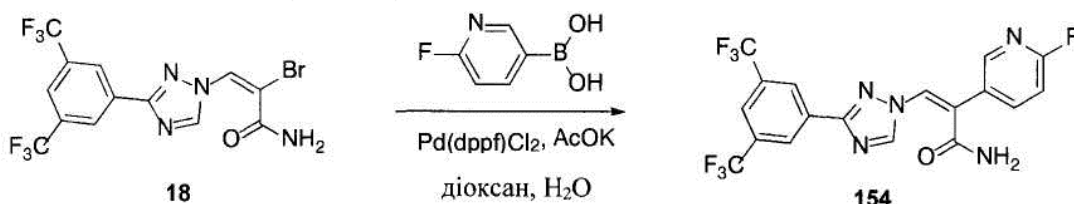
[00336] Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилової кислоти (17). (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилат (16) (2,36 г, 5 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (25 мл). Розчин гідроксиду літію (1,05 г, 25 ммоль) у воді (25 мл) додавали краплями при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 год і виливали у воду (30 мл), підкисляли за допомогою HCl (3 N) до pH = 5, екстрагували етилацетатом (200 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували за пониженого тиску і очищали за допомогою перекристалізації з 20% EtOAc у петролейному етері з отриманням (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакрилової кислоти (17) у вигляді білої твердої речовини (1,2 г, вихід 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,00 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 433,0 [M+H]⁺, t_R = 1,81 хвилини.

[00337] Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриламід (18). (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриловоу кислоту (17) (0,9 г, 2,1 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) і додавали ізобутилхлорформіат (0,57 г, 4,2 ммоль), N-метилморфолін (0,32 г, 3,1 ммоль) при 0°C.

Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. Пропускали газоподібний аміак протягом 40 хв. при 0°C. Реакційну суміш переносили у крижану воду та екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували за пониженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою перекристалізації з EtOAc з отриманням 0,8 г (E)-3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриламід (18). Вихід: 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 429,0 [M+H]⁺, t_R = 1,80 хвилини.

[00338] Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід (153). Суміш (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-бромакриламід (18) (600 мг, 1,4 ммоль), піримідин-5-ілборонової кислоти (261 мг, 2,1 ммоль), ацетату калію (277 мг, 2,8 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію-(II) хлориду (91 мг, 0,11 ммоль) в діоксані (60 мл) і воді (5 мл) нагрівали при 80°C протягом 45 хвилин в атмосфері азоту. Суміш виливали в 30 мл води та екстрагували етилацетатом (10 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували за пониженого тиску і очищали за допомогою Prep-HPLC з отриманням (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід (153) (130 мг, вихід 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,96 (s, 3H), 8,54 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 429,1 [M+H]⁺, t_R = 1,67 хвилини.

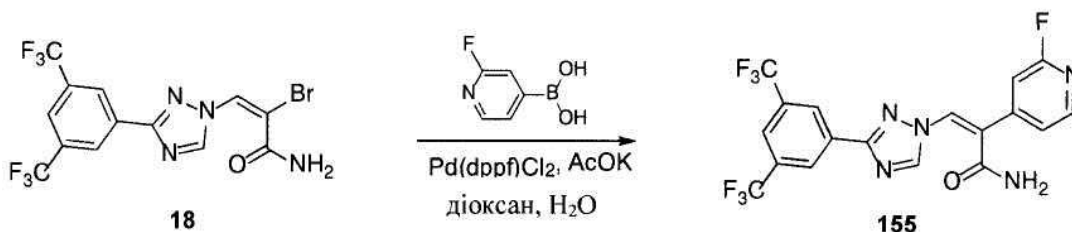
Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-3-іл)акриламід (154)



[00339] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-фторпіридин-3-іл)акриламід (154) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 7%.

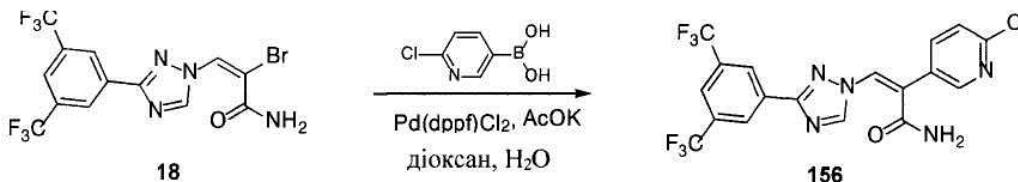
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,34 (d, J = 3 Гц, 1H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,68 хвилини.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-4-іл)акриламід (155)



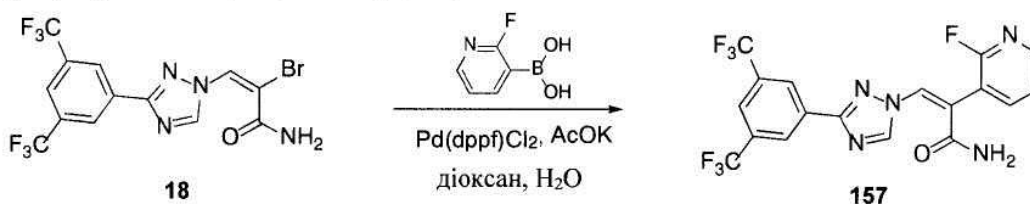
[00340] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-4-іл)акриламід (155) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 30%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,18 (d, J = 5 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,79 хвилини.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (156)



[00341] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (156) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 7%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8 Гц, 1H). LCMS: маса/заряд 462,1 [M+H]⁺, t_R = 1,82 хвилини.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-3-іл)акриламід (157)



[00342] (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-фторпіридин-3-іл)акриламід (157) синтезували відповідно до загальної процедури 6. Вихід: 29%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,20-8,11 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,69 хвилини.

Приклад 2. Аналізи

[00343] Певні сполуки за даним винаходом тестували в різних аналізах.

Інгібування ядерного експорту - аналіз Rev-GFP

[00344] Інгібування опосередкованого CRM1 ядерного експорту сполуками за даним винаходом визначали в аналізі RevGFP. Rev являє собою білок вірусу імунодефіциту людини 1 типу (HIV-1) і містить сигнальну послідовність внутрішньоядерного транспорту (NES) у його С-кінцевому домені та сигнальну послідовність внутрішньоядерної локалізації (NLS) у його N-кінцевому домені. Ядерний експорт білка Rev залежить від класичного шляху NES/CRM1 (Neville et al, 1997, Kau et al, 2003). Накопичення в ядрі та ядерцях спостерігали в клітинах, які обробляли специфічними інгібіторами CRM1, такими як LMB (Kau et al, 2003).

[00345] У цьому аналізі клітини U2OS-RevGFP висівали в 384-лункові чорні планшети з прозорим дном напередодні експерименту. Сполуки розводили серійно 1:2, починаючи від 40 мкМ, в окремому 384-лунковому планшеті в DMEM, а потім додавали до клітин. Перед фіксацією з використанням 3,7% формальдегіду і фарбуванням ядер за допомогою Hoechst 33258 клітини інкубували зі сполукою протягом приблизно 1 години. Вимірювали кількість GFP в ядрах клітин і визначали значення IC₅₀ для сполук (Kau et al, 2003). Результати цього аналізу показані в таблиці 1.

[00346] В окремому експерименті клітини U2OS Rev-GFP обробляли сполукою 124 (яку серійно розводили 1: 3, починаючи з 10 мкМ) або DMSO протягом 4 годин. Через 4 години клітини фіксували параформальдегідом (PFA) і додатково фарбували барвником для ядер DAPI. Використовуючи криві залежності доза-ефект визначили, що IC₅₀ для сполуки 124 становив 40 нМ в аналізі U2OS Rev-GFP. Таким чином, сполука 124 повторювала інгібування CRM1, яке спостерігали у разі використання LMB, і результатом обробки сполукою 124 було внутрішньоядерне накопичення Rev-GFP.

Аналіз проліферації клітин МТТ

[00347] Аналіз проліферації клітин МТТ застосовували для вивчення цитотоксичних властивостей даних сполук. Цей аналіз проводили згідно зі способом, описаним Roche Molecular Biochemicals, з незначними модифікаціями. Аналіз ґрунтується на розщепленні тетразолієвої солі МТТ у присутності реагенту - переносника електронів. Утворену водонерозчинну сіль формагану необхідно солюбілізувати на додатковій стадії. Клітини, вирощені в 96-лунковому планшеті для культур тканин, інкубували з розчином МТТ протягом приблизно 4 годин. Після цього періоду інкубації утворювався водонерозчинний формагановий барвник. Після солюбілізації формагановий барвник оцінювали кількісно, використовуючи скануючий багатолунковий спектрофотометр (ELISA-рідер). Виявлений показник поглинання безпосередньо корелював із числом клітин. Клітини вісівали у кількості 5000-10000 клітин у кожній лунці 96-лункового планшета в 100 мкл свіжого культурального середовища та залишали на ніч для прикріплювання. Стокові розчини даних сполук розбавляли в 100 мкл клітинного культурального середовища задля отримання восьми концентрацій кожної сполуки, які підлягали тестуванню, що варіювали від 1 нМ до 30 мкМ. Після інкубації протягом приблизно 64-72 год у кожен лунку додавали 20 мкл CellTiter 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega, G358B) і планшет повертали в інкубатор (37°C; 5% CO₂) до отримання для контрольних клітин абсолютної OD 1,5. Усі оптичні щільності вимірювали при 490 нм за допомогою Vmax Kinetic Microplate Reader (Molecular Devices). У більшості випадків аналіз проводили у двох повторях і результати представляли у вигляді середнього значення відсотка інгібування у відношенні до негативного контролю ±SE. Наступну формулу використовували для розрахунку відсотка інгібування: інгібування (%) = (1-(OD₀/OD)) X 100.

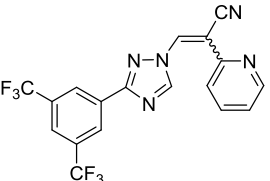
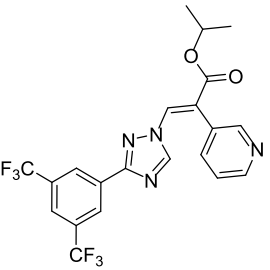
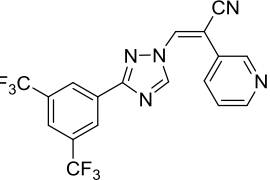
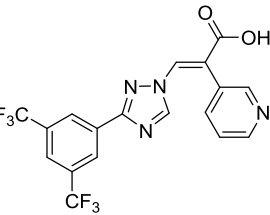
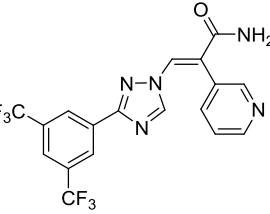
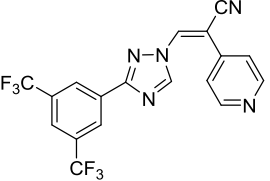
[00348] Сполуки тестували стосовно клітин Z138, MM1S і 3T3. Лінія клітин Z138 являє собою

зрілу лінію клітин В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, отриману від пацієнта з хронічним лімфоцитарним лейкозом. Лінію клітин MM1S отримували з периферичної крові людини зі множинною мієломою. Клітини 3ТЗ являють собою стандартні клітини-фібробласти; початково їх виділили з тканин ембріона швейцарської миші.

5 [00349] Результати аналізу МТТ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3ТЗ)	Назва
100		D	D	D	D	3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрил
101		C	B	A	C	ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилат
102		B	B	B	C	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилонітрил
103		NT	D	D	D	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акрилова кислота
104		B	A	A	B	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-3-іл)акриламід
105		B	NT	B	D	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилонітрил

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
106		NT	NT	B	NT	ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилат
107		NT	NT	C	NT	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акрилова кислота
108		A	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піридин-4-іл)акриламід
109		NT	NT	B	NT	ізопропіл(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилат
110		NT	NT	B	NT	(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрil
111		A	NT	A	D	(Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(тіазол-2-іл)акриламід
112		NT	NT	D	NT	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
113		C	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N,N-диметил-2-(піридин-4-іл)акриламід
114		B	NT	A	NT	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)акрилат
115		B	NT	B	NT	ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилат
116		B	NT	B	NT	ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилат
117		NT	NT	D	NT	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акрилова кислота
118		B	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід
119		B	B	B	D	ізопропіл(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилат

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
120		B	B	B	D	ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилат
121		NT	NT	D	NT	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)акрилова кислота
122		NT	NT	B	NT	ізопропіл(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(фуран-3-іл)акрилат
123		NT	NT	D	NT	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акрилова кислота
124		A	A	A	C	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(піримідин-5-іл)акриламід
125		NT	NT	D	NT	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акрилова кислота
126		NT	A	A	D	(Е)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
127		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (6-метоксипіридин-3- іл)акриламід
128		NT	NT	D	NT	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (фуран-3-іл)акрилова кислота
129		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (фуран-3-іл)акриламід
130		B	NT	A	NT	ізопропіл(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (1-метил-1H-піразол-4- іл)акрилат
131		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (1-метил-1H-піразол-4- іл)акрилова кислота
132		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (5-фторпіридин-3- іл)акриламід
133		NT	A	A	C	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (піридазин-4-іл)акриламід

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
134		NT	B	A	B	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (6-фторпіридин-2- іл)акриламід
135		NT	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторпіридин-3- іл)акриламід
136		B	B	A	D	(E)-2-(2-амінопіримідин-5- іл)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1- іл)акриламід
137		A	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторпіримідин-5- іл)акриламід
138		A	A	A	B	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (3-фторпіридин-4- іл)акриламід
139		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (6-фторпіридин-3- іл)акриламід
140		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторпіридин-4- іл)акриламід

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
141		B	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)акриламід
143		B	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід
144		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-хлорпіридин-3-іл)акриламід
145		NT	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,6-дифторпіридин-3-іл)акриламід
146		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-фенілакриламід
147		A	B	A	B	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)акриламід
148		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(5-ціанопіридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1.

Результати аналізів ілюстративних сполук
(A = <100 нМ; B = 100 нМ до <5 мкМ; C = від 5 мкМ до 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Спол. №	Структура	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Назва
149		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (хінолін-3-іл)акриламід
150		NT	C	C	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторбіфеніл-4- іл)акриламід
151		NT	C	B	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (4-(піридин-3- іл)феніл)акриламід
152		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (1H-індазол-6- іл)акриламід
153		NT	B	A	D	(Z)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (піримідин-5-іл)акриламід
154		NT	NT	B	NT	(Z)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (6-фторпіридин-3- іл)акриламід
155		A	A	A	B	(Z)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторпіридин-4- іл)акриламід
156		B	B	B	D	(Z)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (6-хлорпіридин-3- іл)акриламід
157		NT	B	B	B	(Z)-3-(3-(3,5- біс(трифторметил)феніл)- 1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2- (2-фторпіридин-3- іл)акриламід

[00350] Сполуку 124 додатково тестували в аналізі МТТ стосовно панелі обраних ліній клітин солідного раку і гомобластозів, і ліній нормальних клітин. Якщо коротко, вищеперелічені різні лінії клітин висівали з різною щільністю в день 1. Через 24 години росту клітини обробляли змінюваними дозами (розведення 1:3, починаючи з 10 мкМ) сполуки 124 у двох повторностях. Клітини і сполуку 124 інкубували в термостаті при 37°C протягом 72 годин. У кожен лунку додавали Cell Titer AQueous One і планшети читували в планшет-рідері при OD 495.

[00351] Лінії клітин гомобластозів, що підлягали тестуванню, включали MOLT-4, Z-138, THP1, MO7E, OCIAML-5, AML-193, Daudi, Toledo, TF-1, Farage, Pfieffer, MV-4-11, MINO, HEL.92.1.7, KG-1, BL-2, MM1R, HS-Sultan, RL, U-937, DB, BL-40, U-266 і ANBL-6. Лінії клітин солідного раку, що підлягали тестуванню, включали PATU-8902, SK-CO-1, NCI-H2170, PL-45, NCI-H1650, TFK-1, NCI-H520, RKO, U118 MG, HeLa, HuCCT-1, CAPAN-1, NCI-H889, NCI-H187, L3.6pl, HEP 3B, MS751, NCI-H69, AU-565, SHSY5Y, Tera-1, SW-620, PC3, LS-180, SW-48, NCI-H1299, Colo-205, NCI-H28, HT1080, SHP-77, MSTO-211H, LoVo, HCT-15, NCI-H2030, Calu-6, Calu-3, SW-403, HPAC, NCI-H1563, PATU-8988T, PATU-8988S, HPAF-II, Colo-201, NCI-H747, SW-837, HCC-4006, NCI-H358, HCC-827, PANC-10.05, SW-948, SW-480, SW-1417, DLD-1, SW-1116, MDA-MB-231, NCI-H508, MCF7, LN-18, NCI-H820, HCC-2935, SNU-398, NCI-H2122, NCI-H226, LS-174T, HCT116, MDA-MB-361, SW-900, NCI-H1993, HCT116.1, C6, MHC97H і SKOV3. Лінії нормальних клітин, що підлягали тестуванню, включали IMR-90 і 3T3. Результати додаткового тестування сполуки 124 наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Лінія клітин	Сполука 124 (мкМ)	Лінія клітин	Сполука 124 (мкМ)
Z-138 MTT	0,006	Pfieffer MTT	0,14
MM1R MTT	0,008	Tera-1 MTT	0,15
Daudi MTT	0,008	C6 MTT	0,15
MOLT4 MTT	0,01	HCT 116.1 MTT	0,2
HCC-4006 MTT	0,02	ANBL-6 MTT	0,22
MINO MTT	0,02	U-266 MTT	0,23
MO7e MTT	0,02	HEL.92.1.7 MTT	0,23
RL MTT	0,02	U-937 MTT	0,25
CAPAN-1 MTT	0,02	HEP 3B MTT	0,3
NCI-H226 MTT	0,03	HT1080 MTT	0,31
BL-2 MTT	0,03	NCI-H28 MTT	0,34
OCIAML5 MTT	0,04	U118MG MTT	0,37
SHSY5Y MTT	0,05	MS751MTT	0,4
NCI-H1299 MTT	0,05	BL-40 MTT	0,4
HuCCT-1MTT	0,05	SHP-77 MTT	0,41
DB MTT	0,06	SW-1116 MTT	0,41
HS-Sultan MTT	0,06	PATU-8902 MTT	0,41
MSTO-211H MTT	0,07	NCI-H358 MTT	0,42
Toledo MTT	0,07	SW-620 MTT	0,42
NCI-H747 MTT	0,07	SK-CO-1 MTT	0,43
KG-1 MTT	0,09	RKO MTT	0,45
MV-4-11 MTT	0,1	HCC-827 MTT	0,46
HCT116 MTT	0,11	Farage MTT	0,46
TF-1 MTT	0,11	HCT-15 MTT	0,46
MDA-MB-231 MTT	0,12	L3.6pl MTT	0,47
Colo-205 MTT	0,12	AU-565 MTT	0,49
SW-48 MTT	0,12	SW-837 MTT	0,5

Лінія клітин	Сполука 124 (мкМ)		
NCI-H 187 MTT	0,53		
MCF7 MTT	0,68		
LoVo MTT	0,68		
DLD-1 MTT	0,8		
NCI-H2122 MTT	0,84		
NCI-H508 MTT	0,86		

SW-403 MTT	0,91		
SNU-398 MTT	0,97		
PANC-10.05 MTT	0,99		
NCI-H889 MTT	1,02	Лінія клітин	Сполука 124 (мкМ)
HeLa M TT	1,05	SW-480 MTT	10
3T3 MTT	1,1	LS-174T MTT	10
Calu-6 MTT	1,27	PATU-8988S MTT	10
NCI-H520 MTT	1,3	HPAC MTT	10
Calu-3 MTT	1,38	NCI-H1650 MTT	>10
NCI-H69 MTT	1,64	NCI-H1993 MTT	>10
SW-900 MTT	1,85	IMR-90 MTT	>10
AML-193 MTT	1,93	MDA-MB-361 MTT	>10
NCI-H2030 MTT	2,05	MHCC97H MTT	>10
LN18 MTT	2,06	TFK-1 MTT	>10
NCI-H2170 MTT	2,14	SKOV3 MTT	>10
THP1 MTT	3,38	Colo-201 MTT	>10
NCI-H820 MTT	3,4	SW-948 MTT	>10
HCC-2935 MTT	6,7	SW-1417 MTT	>10
PL-45 MTT	6,94	HTB-38 MTT	>10
PATU-8988T MTT	7,17	LS-180 MTT	>10
NCI-H1563 MTT	7,82	HPAF-II MTT	>10

Мутаційний аналіз Cys 528

[00352] Клітини U2OS (остеосаркоми), що стабільно експресують GFP-мічений HIV-Rev, який злитий із cAMP-залежним інгібітором протеїнкінази (PKI), що несе сигнальну послідовність ядерного експорту (Rev-GFP), тимчасово протягом 36 годин трансфікували конструкціями, які експресують CRM1 дикого типу або мутантний CRM1-Cys528Ser. За оцінками ефективності тимчасової трансфекції в експерименті становила 50%. Коли Rev-GFP і CRM1 дикого типу спільно експресувались в клітинах і клітини обробляли 30 мкМ сполуки 124 протягом 4 годин, Rev-GFP локалізувався в ядрі клітини та ядерці клітини. Однак за спільної експресії Rev-GFP і мутантного CRM1-Cys528Ser в клітинах, обробка клітин 30 мкМ сполуки 124 не індукувала внутрішньоядерну локалізацію Rev-GFP. Обробку 30 мкМ сполуки 124 вибрали задля забезпечення максимальної експозиції трансфікованих клітин до лікарського препарату. Ці результати демонструють важливість Cys528 для інгібування CRM1 у разі застосування сполуки 124.

Аналіз з вимиванням

[00353] Клітини U2OS, які стабільно експресували мічений флуоресцентним білком HIV-Rev, який злитий із cAMP-залежним інгібітором протеїнкінази (PKI), що несе сигнальну послідовність ядерного експорту (Rev-GFP), використовували для оцінки рівня інгібування CRM1 і кінцевого показника IC₅₀ для сполуки 124 з вимиванням або без вимивання сполуки після обробки. Три 96-лункових планшети з клітинами U2OS Rev-GFP обробляли сполукою 124 (яку серійно розводили 1:3, починаючи з 10 мкМ) або DMSO протягом 4 годин. Через чотири години клітини в одному з планшетів фіксували за допомогою PFA (без вимивання, умова А). Середовища видаляли із двох інших планшетів, і клітини двічі промивали свіжими середовищами, а потім інкубували в середовищах, що не містять сполуку 124. Клітини у другому планшеті фіксували за допомогою PFA після 4 годинного вимивання (4 год вимивання, умова В), а клітини у третьому планшеті фіксували за допомогою PFA через 24 години вимивання (24 год вимивання, умова С). Клітини додатково фарбували барвником для ядер DAPI. Визначали показники IC₅₀ для сполуки 124 при умові А, умові В та умові С, які наведені в таблиці 3. У таблиці 3 показано, що сполука 124 як і раніше зберігає свою високу ефективність після 4 годин вимивання, і вона знижується тільки в 6 разів після 24 годин вимивання. Ці результати підтверджують, що сполука 124 ковалентно зв'язується з XPO1.

Таблиця 3

	Умова А	Умова В	Умова С
	4 год обробка + відсутність вимивання	4 год обробка + 4 год вимивання	4 год обробка + 24 год вимивання
Сполука 124, IC ₅₀	51 нМ	57 нМ	310 нМ

Аналіз локалізації білків, що транспортуються за допомогою XPO1

- 5 [00354] Клітини U2OS обробляли за допомогою 500 нМ сполуки 124 протягом 4-24 годин і фіксували або за допомогою 100% крижаного метанолу (MeOH) з подальшою пермеабілізацією/блокуванням за допомогою 0,1% Tween 20, 0,3 М гліцину і 1% BSA в PBS, або фіксували за допомогою PFA (3% параформальдегіду та 2% сахарози в PBS) з подальшою пермеабілізацією/блокуванням за допомогою 0,1% Triton-X100 і 1% BSA в PBS. Фіксовані клітини аналізували за допомогою імуофлуоресценції (IF) відносно внутрішньоядерної локалізації білків, що транспортуються за допомогою XPO1: p53, IκB, Foxo1A, PP2A, p21 і p27. Ядра фарбували за допомогою DAPI. Зображення отримували за 20X збільшення. Зображення клітин, оброблених сполукою 124, продемонстрували підвищення накопичення або абсолютне внутрішньоядерне накопичення білків, що транспортуються за допомогою XPO1.

Аналіз деградації XPO1

- 15 [00355] Клітини HT1080 (фібросаркоми) обробляли сполукою 124 за п'яти різних концентрацій протягом 24 годин. Вестерн-блот аналіз лізатів клітин, отриманих з оброблених клітин, застосовували задля визначення експресії білка XPO1. У якості контролю нанесення використовували бета-актин. На фіг. 1 представлено зображення результату вестерн-блот аналізу, і демонструється, що сполука 124 викликає дозозалежну деградацію XPO1.

- 20 Приклад 3. Мишача модель ревматоїдного артриту, індукованого антитілом до колагену (CAIA)

- 25 [00356] Здійснювали оцінку сполуки 124 з використанням мишачої моделі ревматоїдного артриту, індукованого антитілом до колагену. Більш конкретно, двадцять чотири (24) миші чоловічої статі Balb/c віком від 6 до 7 тижнів випадковим чином розподіляли між 3 групами, які отримуватимуть наповнювач, сполуку 124 у кількості 20 мг/кг або сполуку 124 у кількості 40 мг/кг. У 0 день проведення дослідження (початок дослідження) всім мишам внутрішньовенно вводили 4 мг суміші антитіл ArthritoMAbTM (MD Biosciences № 51306001), а потім на 3 день проведення дослідження інтраперитонеально вводили LPS (50 мкг/миша). Обробку мишей починали на 6 день, коли середні значення клінічних показників у балах досягали 2. Обробку сполукою 124 проводили пероральним шляхом (PO), двічі на тиждень (понеділками та середами) до 17 дня.

- 30 [00357] Тварин перевіряли на наявність ознак артриту на всіх лапах у 0 день проведення експерименту (передня ліва і права лапи, задня ліва і права лапи). Ознаки артриту в 0 день представляли базовий рівень для клінічних параметрів артриту в балах. Артритні реакції оцінювали щодня з 3 дня до 8 дня, і в дні 10, 12, 15 і 18 (завершення проведення дослідження). Артритні реакції відзначали для кожної лапи відповідно до 0-4 бальної шкали в порядку зростання тяжкості, що показано в таблиці 4.

Таблиця 4.

Клінічний показник артриту

Артритний показник	Оцінка
Відсутність реакції, нормальний	0
Помірне, але чітке почервоніння і припухання гомілковостопного суглоба/зап'ястя, або помітне почервоніння і припухання, обмежені окремими пальцями, незалежно від кількості уражених пальців	1
Почервоніння від помірного до сильного і припухання гомілковостопного суглоба/зап'ястя	2
Почервоніння і припухання всієї лапи, включаючи пальці	3
Максимально запалена кінцівка із залученням безлічі суглобів	4

[00358] Дані клінічних ознак представлені у вигляді середніх значень \pm SEM (стандартна похибка середнього значення). Групи обробки 2-3 порівнювали з групою 1 наповнювача, використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), доповнений критерієм Тьюкі. р-значення $<0,05$ вважають як таке, що представляє статистично значущу різницю.

[00359] На 6 день дослідження у 88% тварин, оброблених наповнювачем, проявилися клінічні ознаки артриту. Наприкінці дослідження дана величина знизилася до 75%. Кількість у відсотках тварин, у яких проявилися клінічні ознаки артриту і яких обробляли сполукою 124 в дозі 20 мг/кг, знизилася від 78% у 6 день проведення дослідження до 22% у 18 день проведення дослідження. Кількість у відсотках тварин, у яких проявилися клінічні ознаки артриту і яких обробляли сполукою 124 в дозі 40 мг/кг, знизилася від 88% у 6 день проведення дослідження до 13% у 18 день проведення дослідження.

[00360] На фіг. 2 представлено графік середнього клінічного показника в балах для всіх лап в мишачій моделі ревматоїдного артриту CIAA залежно від дня проведення дослідження. На фіг. 1 показано, що обробка сполукою 124 знижує клінічні показники артриту в балах у мишей у дослідженні в порівнянні з обробкою наповнювачем.

[00361] Наприкінці слід зазначити, що обробка сполукою 124 при 20 мг/кг або 40 мг/кг знижувала число тварин, у яких проявлялося захворювання, а також артритні показники у тварин в даному дослідженні.

Приклад 4. Ксенотрансплантні моделі

[00362] Сполуку 124 і сполуку 149 оцінювали в декількох ксенотрансплантатних мишачих моделях.

[00363] Протипухлинну дію сполуки 124 і сполуки 149 оцінювали за допомогою MDA-MB-468 (рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом) ксенотрансплантатної моделі у мишей CB-17 SCID. MDA-MB-468 (ATCC № HTB-102) - клітини аденокарциноми молочної залози - отримали з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі DMEM з високим вмістом глюкози, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки, 1% пеніциліну і стрептоміцину і 2 мМ L-глутаміну. Клітини пересівали шляхом розведення за співвідношення 1:4. Клітини MDA-MB-468 збирали шляхом трипсинізації та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS за концентрації 4×10^8 клітин на мл. Клітини поміщали на лід і змішували з однаковим об'ємом Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Двадцять двом мишам (22) CB-17 SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 4×10^7 клітин MDA-MB-468. Обробку починали, коли пухлини досягали середнього об'єму $\sim 100 \text{ мм}^3$. Мишей розподілили між трьома (3) групами по вісім (8) мишей для групи з наповнювачем і сім (7) мишей для кожної групи обробки сполукою 124 і сполукою 149 для того, щоб середнє значення об'єму пухлини становило $\sim 100 \text{ мм}^3$ у кожній групі. Мишей обробляли наповнювачем, сполукою 124 або сполукою 149. Сполуку 124 (10 мг/кг) і сполуку 149 (10 мг/кг) вводили перорально (PO) один раз на день, щодня впродовж тижня. Показники маси тварин і стан відзначали щодня, а пухлини вимірювали щопонеділка, щосередини і щоп'ятниці.

[00364] На фіг. 3А представлено графік середнього значення об'єму пухлини в залежності

від часу, при цьому графік показує, що середнє значення об'єму пухлини зменшувалось у мишей, що мали ксенотрансплантатні пухлини MDA-MB-468 і оброблених сполукою 124 або сполукою 149, порівняно з мишами, що мали ксенотрансплантатні пухлини MDA-MB-468 і оброблені наповнювачем.

[00365] В іншому дослідженні вплив сполуки 124 на ріст пухлини тестували за допомогою ксенотрансплантатної моделі лімфоми з клітин мантийної зони Z-138 у мишей SCID. Клітини лімфоми з клітин мантийної зони Z-138 (ATCC № CRL-3001) отримували з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі IMEM, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки, 1% пеніциліну і стрептоміцину і 2 мМ L-глутаміну. Клітини пересівали шляхом розведення за співвідношення від 1:5 до 1:10. Клітини Z-138 збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS за концентрації 2×10^8 клітин на мл. Клітини поміщали на лід і змішували з однаковим об'ємом Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Суміш зберігали на льоду й вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 2×10^7 клітин на мишу. Тридцяти двом (32) мишам CB-17 SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 2×10^7 клітин Z-138. Обробку починали, коли пухлини досягали середнього об'єму $125,2 \text{ мм}^3$. Мишей розподіляли між чотирма (4) групами по вісім (8) мишей для того, щоб середнє значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні від 106,5 до $138,8 \text{ мм}^3$. Мишей оброблювали наповнювачем, лікарським препаратом відповідно до стандартної терапії/позитивним контролем – лікарським препаратом (циклофосфамідом) або сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг). Сполуку 124 (5 або 15 мг/кг) вводили перорально (PO) щодня, починаючи з 1 дня. Показники маси тварин та стану відзначали щодня, а пухлини вимірювали щопонеділка, щосередини і щоп'ятниці.

[00366] На фіг. 3В представлено графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує, що середнє значення об'єму пухлини зменшувалось у мишей, що мали ксенотрансплантатні пухлини Z-138 і оброблених сполукою 124, порівняно з мишами, що мали ксенотрансплантатні пухлини Z-138 і оброблені наповнювачем. Результати, отримані для дози сполуки 124 в 15 мг/кг, зокрема, вигідно відрізняються у випадку порівняння з результатами, отриманими з використанням циклофосфаміду.

[00367] У ще одному дослідженні вплив сполуки 124 на ріст пухлини тестували з використанням ксенотрансплантатної моделі клітин гепатоцелюлярної карциноми Нер3В у мишей SCID. Клітини гепатоцелюлярної карциноми Нер 3В (ATCC № HTB-8064) отримували з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі DMEM, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки, 1% пеніциліну і стрептоміцину. Клітини пересівали шляхом розведення за співвідношення 1:4. Клітини Нер3В збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS за концентрації 5×10^7 клітин на мл. Клітини поміщали на лід і змішували з однаковим об'ємом Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Суміш зберігали на льоду й вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 5×10^6 клітин на мишу. Тридцяти двом (32) мишам SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 5×10^6 клітин 'Нер 3В'. Обробку починали, коли пухлини досягали середнього об'єму в $103,7 \text{ мм}^3$ (стандартне відхилення $\pm 30 \text{ мм}^3$, діапазон $17\text{--}183 \text{ мм}^3$). Мишей розподіляли між чотирма (4) групами по вісім (8) мишей для того, щоб середнє значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні від 95 до 104 мм^3 . Мишей оброблювали наповнювачем, контрольним лікарським препаратом відповідно до стандартної терапії (доксорубіцином) або сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг). Окрім доксорубіцину (який вводили IP), всі сполуки вводили перорально. Сполуку 124 (5 або 15 мг/кг) вводили перорально (PO) щодня. Показники маси тварин та стану відзначали щодня, а пухлини вимірювали щопонеділка, щосередини і щоп'ятниці.

[00368] На фіг. 3С представлено графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує, що середнє значення об'єму пухлини зменшувалось у мишей, що мали ксенотрансплантатні пухлини Нер 3В і оброблених сполукою 124, порівняно з мишами, що мали ксенотрансплантатні пухлини Нер 3В і оброблені наповнювачем. Результати, отримані для обробки сполукою 124, зокрема, для дози сполуки 124 в 15 мг/кг, вигідно відрізняються у випадку порівняння з результатами, отриманими з використанням доксорубіцину.

[00369] У ще одному дослідженні вплив сполуки 124 на ріст пухлини тестували з використанням ксенотрансплантатної моделі клітин колоректальної карциноми COLO 205 у мишей SCID. COLO 205 (CCL-222) - клітини раку товстої і прямої кишок – отримали з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі RPMI-1640, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки, 1% пеніциліну і стрептоміцину. Клітини пересівали шляхом переносу плаваючих клітин в новий флакон і трипсинізували прилипаючі клітини перед пересівом за співвідношення 1:4. Клітини COLO 205 збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS за концентрації 5×10^7 клітин на мл. Клітини поміщали на лід і

змішували з однаковим об'ємом Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Суміш зберігали на льоду й вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 5×10^6 клітин на мишу. Тридцяти двома (32) мишам SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 5×10^6 клітин COLO 205. Обробку починали, коли пухлини досягали середнього об'єму $103,7 \text{ мм}^3$ (стандартне відхилення $\pm 30 \text{ мм}^3$, діапазон $17\text{-}183 \text{ мм}^3$). Мишей розподіляли між чотирма (4) групами по вісім (8) мишей для того, щоб середнє значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні від 95 до 104 мм^3 . Мишей оброблювали наповнювачем, контрольним лікарським препаратом відповідно до стандартної терапії (5-FU, 5-фторурацил) і сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг). Окрім 5-FU (який вводили IP у дні 1 і 3), всі сполуки вводили перорально. Сполуку 124 (5 або 15 мг/кг) вводили перорально (PO) щодня. Показники маси тварин та стану відзначали щодня, а пухлини вимірювали щопонеділка, щосередини і щоп'ятниці.

[00370] На фіг. 3D представлено графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує, що середнє значення об'єму пухлини зменшувалось у мишей, що мали ксенотрансплантатні пухлини COLO 205 і оброблених сполукою 124, порівняно з мишами, що мали ксенотрансплантатні пухлини COLO 205 і оброблені наповнювачем. Результати, отримані для обробки сполукою 124, зокрема, для дози сполуки 124 в 15 мг/кг, вигідно відрізняються у випадку порівняння з результатами, отриманими з використанням 5-FU.

[00371] У ще одному дослідженні вплив сполуки 124 на ріст пухлини тестували з використанням ксенотрансплантатної моделі гострого лімфобластного лейкозу MOLT 4 у мишей SCID. MOLT 4 (CRL-1582) - клітини гострого лімфобластного лейкозу – отримати з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі RPMI-1640, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки, 1% пеніциліну і стрептоміцину. Клітини пересівали шляхом переносу плаваючих клітин в новий флакон і трипсинізували прилипаючі клітини перед пересівом за співвідношення 1:4. Клітини MOLT 4 збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS за концентрації 5×10^7 клітин на мл. Клітини поміщали на лід і змішували з однаковим об'ємом Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Суміш зберігали на льоду й вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 5×10^6 клітин на мишу. Тридцяти двома (32) мишам SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 5×10^6 клітин COLO 205. Обробку починали, коли пухлини досягали середнього об'єму $106,5 \text{ мм}^3$ (стандартне відхилення $\pm 33,9 \text{ мм}^3$, CV 31,9%, діапазон $43\text{-}181 \text{ мм}^3$). Мишей розподіляли за чотирма (4) групами по вісім (8) мишей, в одну групу з 5 мишей і одну групу з чотирьох мишей для того, щоб середнє значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні від 102 до 111 мм^3 . Мишей оброблювали наповнювачем, контрольним лікарським препаратом (доксорубіцином, 5 мг/кг, IP, 1 і 15 дні) або сполукою 124 (5 мг/кг або 15 мг/кг). Окрім доксорубіцину (який вводили IP), всі сполуки вводили перорально. Сполуку 124 (5 або 15 мг/кг) вводили перорально (PO) щодня. Показники маси тварин та стану відзначали щодня, а пухлини вимірювали щопонеділка, щосередини і щоп'ятниці.

[00372] На фіг. 3E представлено графік середнього значення об'єму пухлини залежно від часу, при цьому графік показує, що середнє значення об'єму пухлини зменшувалось у мишей, що мали ксенотрансплантатні пухлини MOLT 4 і оброблених сполукою 124, порівняно з мишами, що мали ксенотрансплантатні пухлини MOLT 4 і оброблені наповнювачем.

Приклад 5. Гліобластома

[00373] Клітини (U87MG і U251MG) відшарували і повторно суспендували при 1×10^5 клітин/мл. 5000 клітин вносили у планшет типу "висяча крапля" (3D Biomatrix № кат. HDP1096) й інкубували протягом 5 днів (37°C ; 5% CO_2) з утворенням сфероїдів. Вносили 300 мкл матричного гелю в лунку (Corning Matrigel № по кат. 354234; партія № 3330622) 24-лункового планшета й інкубували протягом 30 хвилин. Сфероїди видаляли з планшета типу "висяча крапля" і висівали в MATRIGEL™ (1 сфероїд на лунку). Сфероїди інкубували протягом 15 хвилин, а потім додавали 460 мкл середовища. Після інкубування сфероїдів протягом ночі 1 мкМ сполуки 124 додавали до кінцевого об'єму 1 мл/лунка. Планшети аналізували в різні точки часу, використовуючи 40X і 20X фазово-контрастні мікроскопи, і проводили фотографування сфероїдів.

[00374] На фіг. 4 представлені зображення контрольних сфероїдів U87MG і U251MG і сфероїдів U87MG і U251MG, оброблених 1 мкМ сполуки 124, при цьому показані впливи обробки за допомогою сполуки 124 на дві лінії клітин гліобластоми. Сфероїди клітин U87MG, оброблені сполукою 124 (1 мкМ), проявляли суттєве зниження клітинного росту в порівнянні з контролем без прояву будь-якого розповсюдження або росту клітин за межами сфери. Тим не менш, в стероїдах U251, оброблених сполукою 124, крім істотного зменшення клітинного росту в порівнянні з контролем, відзначали зменшення сфероїда в об'ємі у разі повного придушення будь-якого клітинного росту за межами сфери. У разі використання мікроскопічного аналізу спостерігали повне руйнування даних клітин.

ЦИТОВАНА ЛИТЕРАТУРА

[00375] Cronshaw JM and Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations *TRENDS Endocrin Metab.* 15:34-39.

5 [00376] Falini B et al. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+ AML *Blood.* 107:4514-4523.

[00377] Cai X and Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage. *PNAS.* 105:16958-16963.

10 [00378] Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(22):14440-5.98052-2517.

[00379] Davis JR et al. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease *Pharmaceut Res.* 24:17-27.

15 [00380] Freundt E, Yu L, Park E, et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol* 83(13):6631-40.

[00381] Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a Crm1-mediated nuclear export mechanism. *J Virol* 83(11):5353-62.

[00382] Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. *Methods Mol Biol.* 457:279-92.

20 [00383] Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol.* 2008 Feb;43(1):53-60.

[00384] Hoshino L et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology.* 75:113-119.

25 [00385] Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs *Exp Cell Res.* 248:457-472.

[00386] Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function *Exp Cell Res.* 253:315.

30 [00387] Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. *Traffic* 10(5):514-27.

[00388] Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.

[00389] Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69: 510-7.

35 [00390] Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis *J Clin Invest.* 119:169-181.

[00391] Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer.* 112:1733-1743.

[00392] Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein *Annu Rev Microbiol* 52:491-532.

40 [00393] Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production. *J Biol Chem* 284(23):15589-97.

45 [00394] Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crm1 exporter. *J Virol* 81(21):11730-6.

[00395] Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins. *Biochemistry* 72:1439-1457.

[00396] Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318:1412-1416.

50 [00397] Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Canc.* 124:1829-1840.

[00398] Walsh MD et al. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. *Shock* 29:160-166.

55 [00399] Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47. *J Virol* 82(21):10946-52.

[00400] Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models. AACR Annual Meeting. Poster 5597.

60 [00401] Yao Y et al. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human

osteosarcoma. Oncol Rep. 21:229-35.

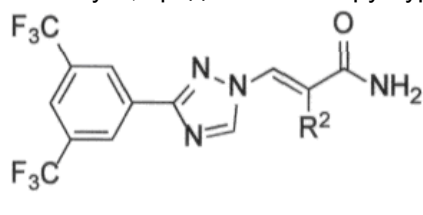
[00402] Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260. J Biol Chem 281:15434-15440.

[00403] Дані всіх без винятку патентів, патентних заявок і публікацій, згаданих у цьому документі, включені за допомогою посилання в даний документ в їх повному обсязі.

[00404] Хоча даний винахід було частково представлено і описано з посиланнями на його ілюстративні варіанти здійснення, спеціалісту в даній галузі буде зрозуміло, що різні зміни у формі і подробицях можна зробити в даному документі без відступу від обсягу даного винаходу, охопленого формулою винаходу, яка додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена структурною формулою IV



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^2 вибраний з необов'язково заміщеного гетероарилу, що містить від 5 до 15 атомів кільця й необов'язково заміщеного арилу, що містить від 6 до 12 атомів кільця.

2. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою необов'язково заміщений гетероарил, що містить від 5 до 15 атомів кільця.

3. Сполука за п. 2, де R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил із 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню та сірки.

4. Сполука за п. 3, де R^2 являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил із 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню та сірки.

5. Сполука за п. 4, де R^2 являє собою необов'язково заміщений піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл або оксадіазоліл.

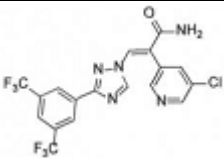
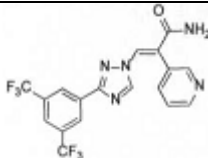
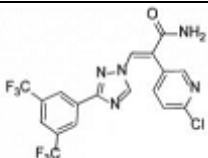
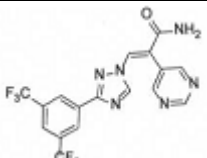
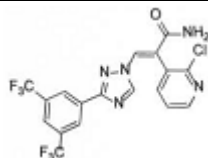
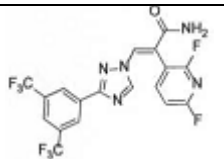
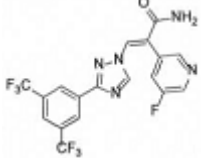
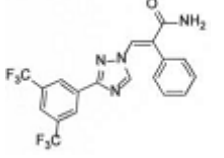
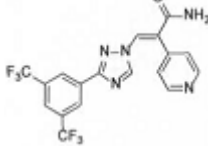
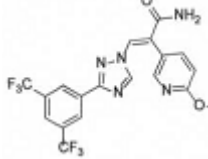
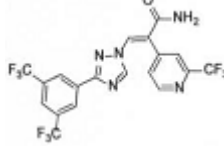
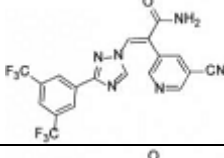
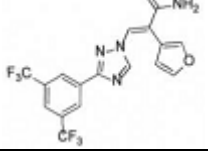
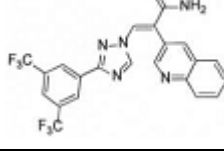
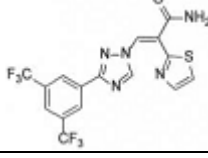
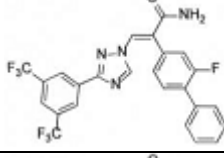
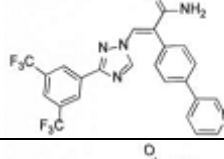
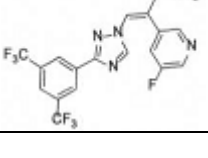
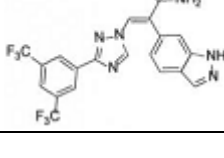
6. Сполука за п. 3, де R^2 являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил із 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з групи, що складається з азоту, кисню та сірки.

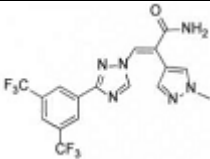
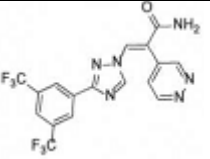
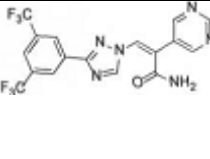
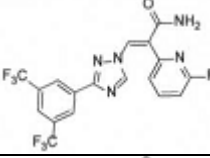
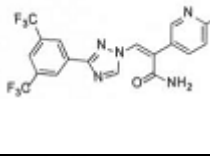
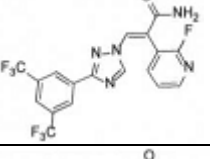
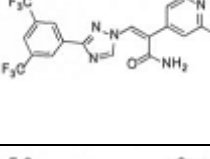
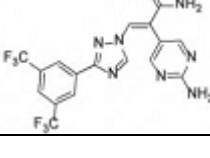
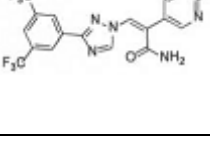
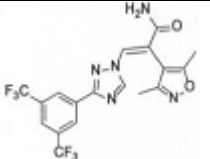
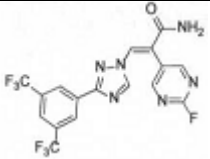
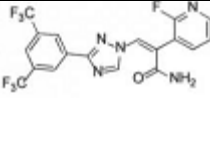
7. Сполука за п. 6, де R^2 являє собою необов'язково заміщений піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл або триазиніл.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_4 алкілу, галоген- C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 тіоалкокси, гідроксилу, аміно, C_1 - C_4 алкіламіно, C_1 - C_4 діалкіламіно, сульфгідрилу, ціано, C_6 арилу й гетероарилу, що містить 5 або 6 атомів кільця.

9. Сполука за п. 8, де R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, C_1 - C_4 алкілу, $-CF_3$, аміно і ціано.

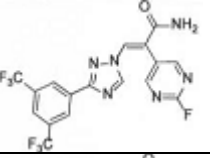
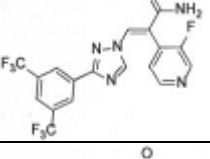
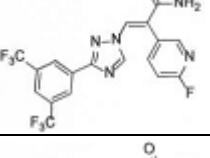
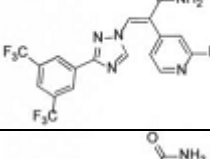
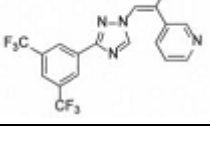
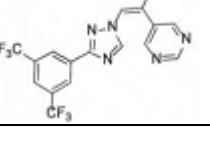
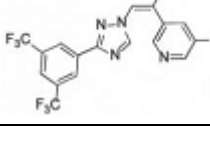
10. Сполука за п. 1, представлена будь-якою з наступних структурних формул:

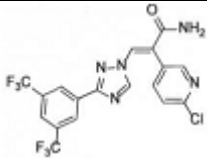
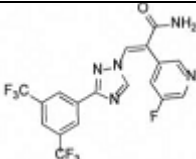
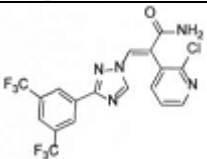
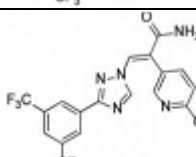
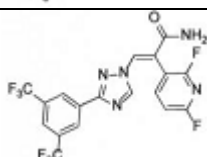
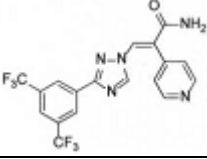
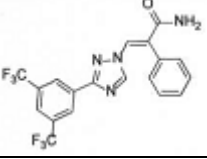
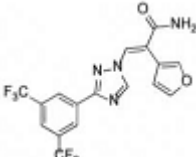
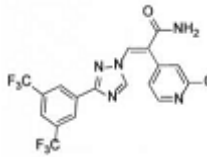
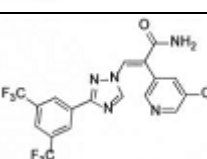
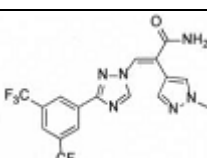
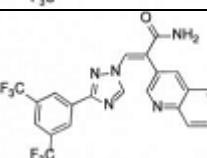
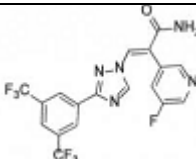
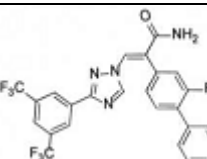
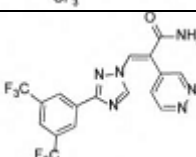
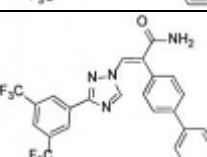
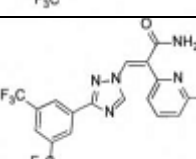
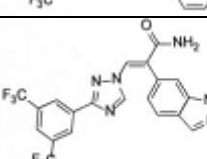
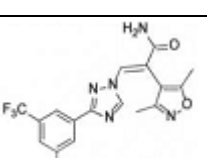
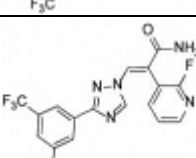
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

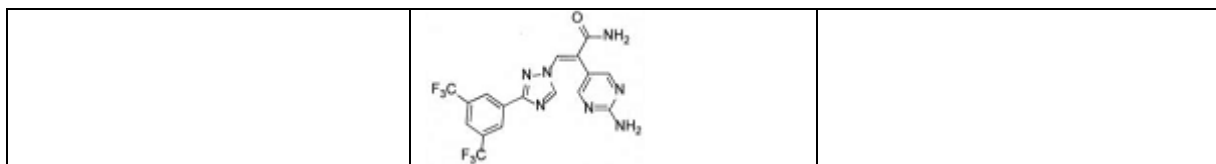
		
		
		
		
		

або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук.

11. Сполука за п. 10, вибрана з:

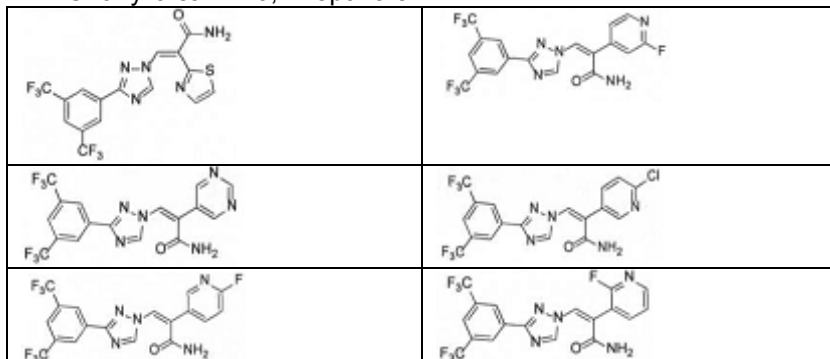
		
		
		
		
		



або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук, де екзоциклічний подвійний зв'язок знаходиться в транс-конфігурації.

12. Сполука за п. 10, вибрана з:



5 або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук, де екзоциклічний подвійний зв'язок знаходиться в цис-конфігурації.

13. Фармацевтично прийнятна композиція, яка містить сполуку за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

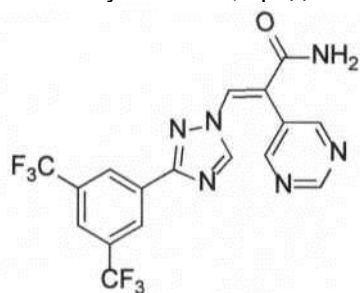
14. Спосіб лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1, при цьому спосіб передбачає введення суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятої солі або композиції за п. 13.

15. Спосіб за п. 14, де порушення вибрано з проліферативного порушення, раку, запального порушення, аутоімунного порушення, вірусної інфекції, офтальмологічного порушення, нейродегенеративного порушення, порушення, що характеризується аномальним ростом тканин, порушення, пов'язаного з прийомом їжі, алергії та порушення дихальної системи.

16. Спосіб за п. 15, де порушення являє собою рак.

17. Спосіб стимуляції загоєння ран у суб'єкта, що цього потребує, який передбачає введення суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятої солі або композиції за п. 13.

18. Сполука за п. 1, представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

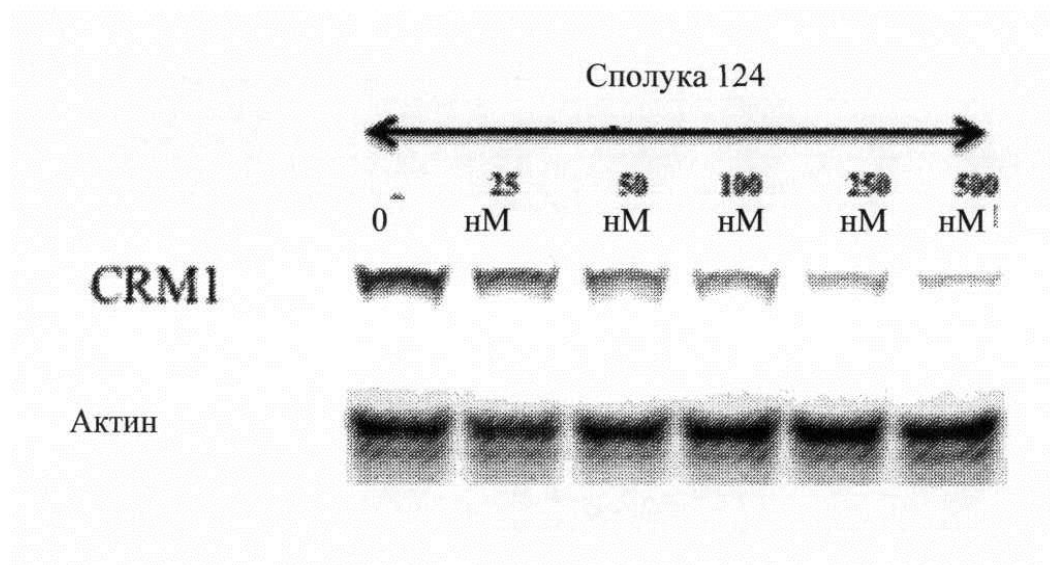
19. Застосування сполуки за пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятої солі або композиції за п. 13 в способі лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1, де вказане порушення являє собою множинну мієлому.

20. Спосіб лікування лейкемії у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятої солі, де лейкоз вибраний з: волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз і хронічний лімфоцитарний лейкоз.

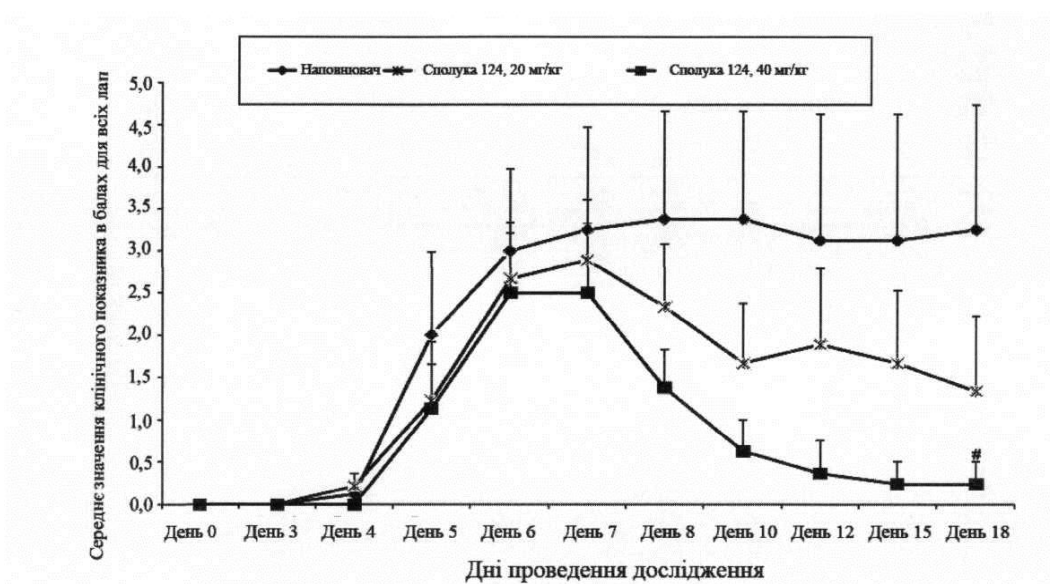
21. Спосіб лікування лімфоми у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятої солі, де лімфому вибирають з: Т-клітинна лімфома шкіри; дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома; лімфома з клітин мантийної зони і фолікулярна лімфома.

22. Спосіб лікування солідного раку у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, де солідний рак вибраний з: рак передміхурової залози; рак молочної залози; рак печінки; рак товстого кишечника; рак підшлункової залози; рак нирок і рак яєчників.

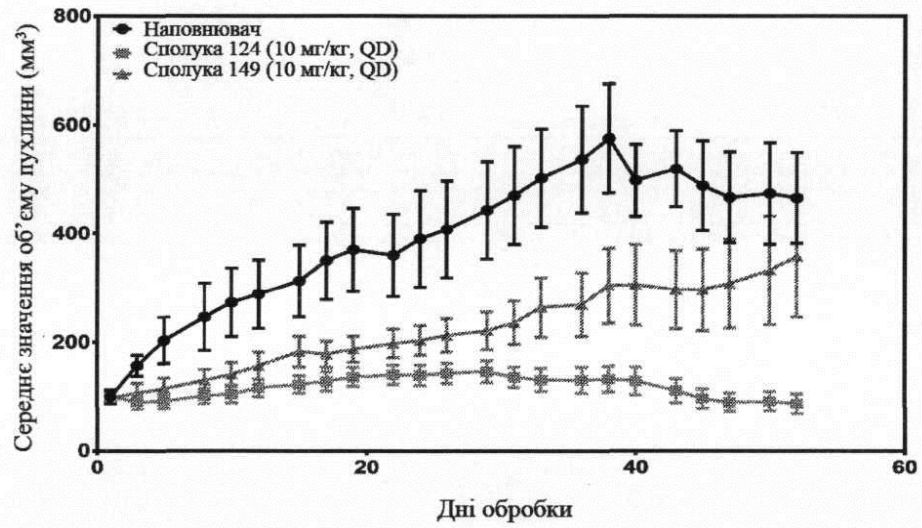
5



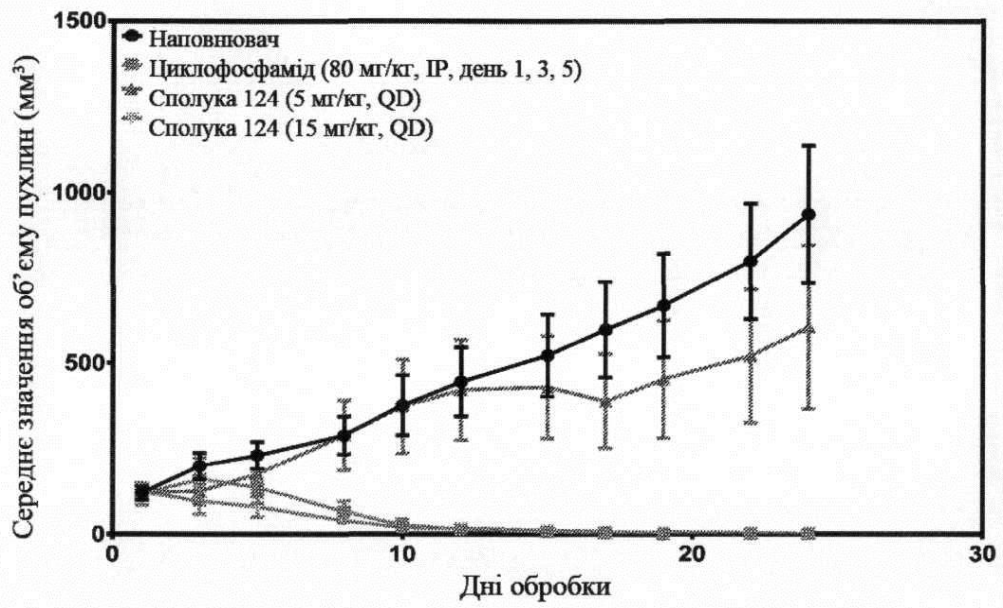
ФІГ. 1



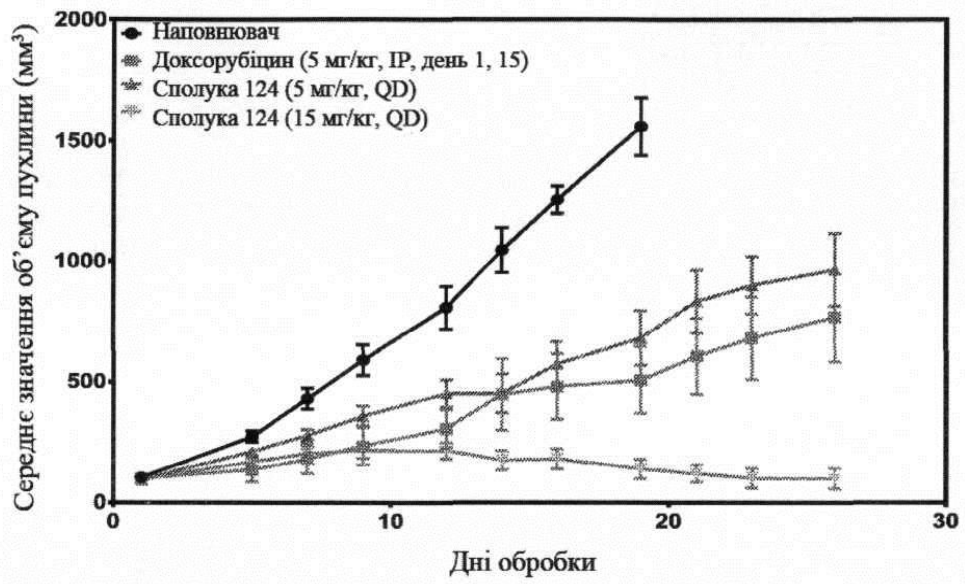
ФІГ. 2



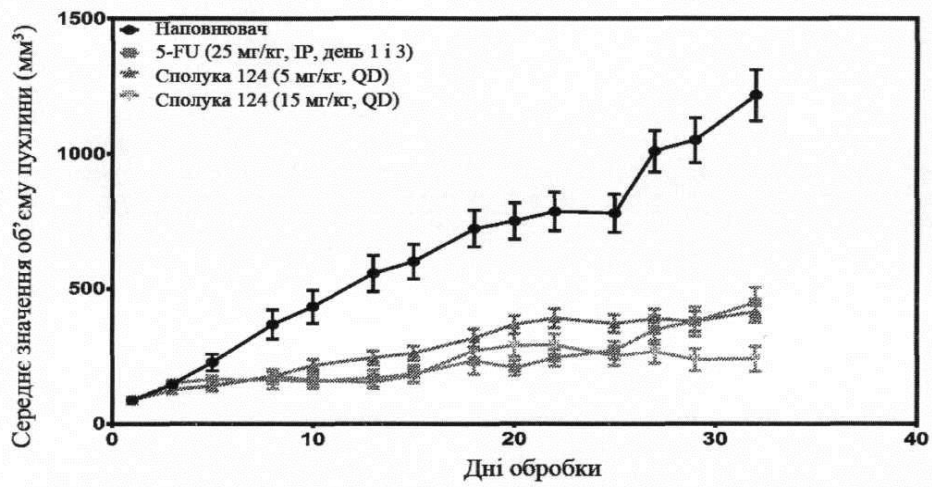
ФІГ. 3А



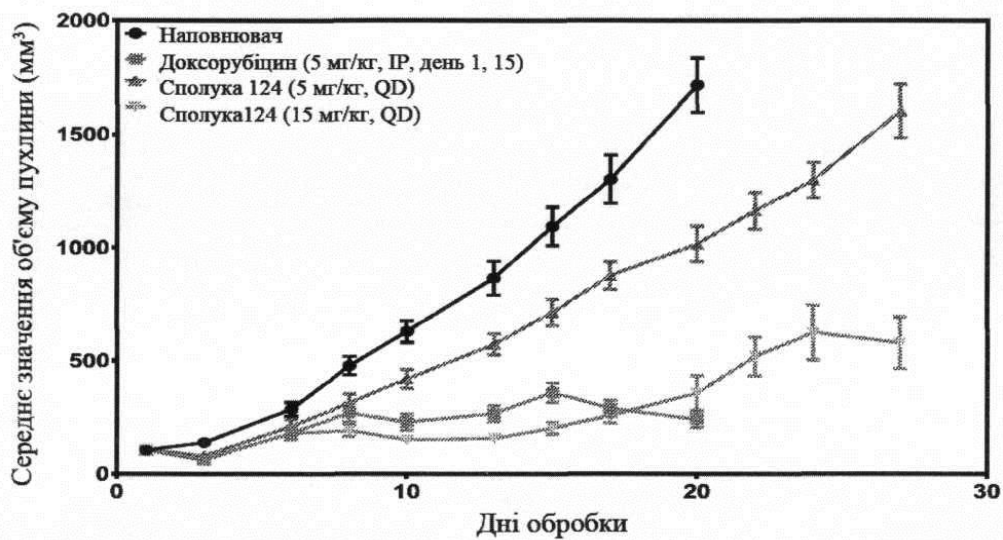
ФІГ. 3В



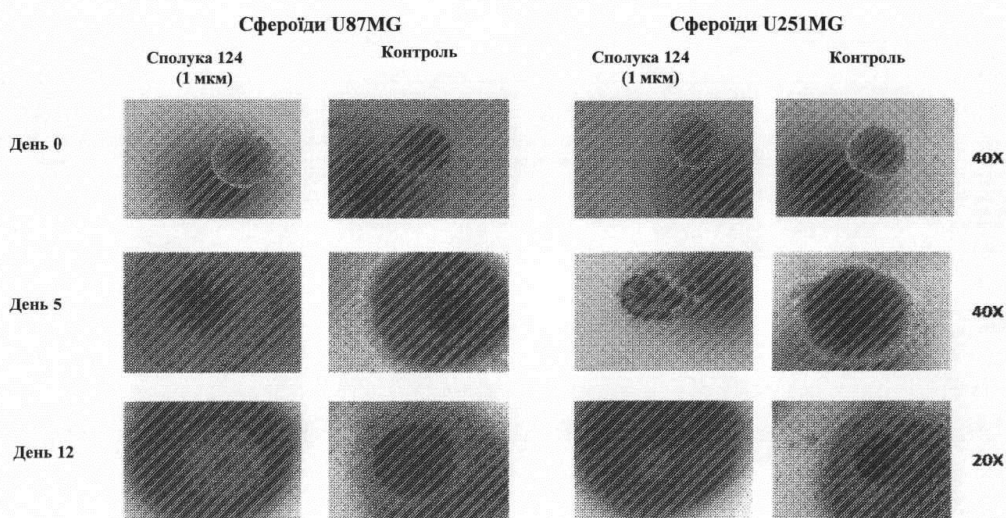
ФІГ. 3С



ФІГ. 3D



ФІГ. 3Е



ФІГ. 4

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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