



(51) МПК  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*A61P 31/16* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*C07D 401/10* (2019.05); *C07D 403/10* (2019.05); *C07D 405/14* (2019.05); *A61K 31/4155* (2019.05); *A61K 31/454* (2019.05); *A61P 31/12* (2019.05); *A61P 31/16* (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016127634, 07.01.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
07.01.2015Дата регистрации:  
07.02.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
07.01.2014 US 61/924,520

(43) Дата публикации заявки: 09.02.2018 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 07.02.2022 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.08.2016

(86) Заявка РСТ:  
US 2015/010459 (07.01.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/105860 (16.07.2015)

Адрес для переписки:

105215, Москва, а/я 26, Рыбиной Н.А.

(72) Автор(ы):

ВАГМЭН Аллан С. (US),  
 ДЖОНСОН Расселл Дж. (US),  
 ЗАХАРИЯ Кристина А. (US),  
 ЦАЙ Хайин (US),  
 ХУ Лилу В. (US),  
 ДЬЮК Грег (US),  
 ОХОЛ-ГУПТА Ямини (US),  
 ХЕЙЕР Тимоти (US),  
 ОФАРРЕЛЛ Мари (US)

(73) Патентообладатель(и):

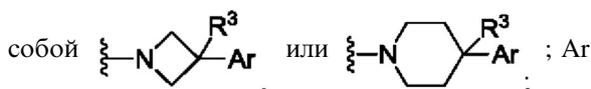
САГИМЕТ БАЙОСАЙЕНСИЗ ИНК. (US)

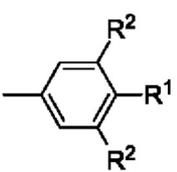
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2012/0264737 A1, 18.10.2012. WO 2008/075077 A1, 26.06.2008. WO 2008/075070 A1, 26.06.2008. WO 2008/075064 A1, 26.06.2008. RU 2419612 C2, 27.05.2011.

**(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ЛИПИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВ РАКА И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, имеющему структуру I, или его фармацевтически приемлемой соли, которые ингибируют синтазу жирных кислот (FASN) и могут найти применение при лечении рака. В формуле I L-Ag представляет собой

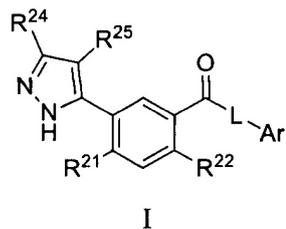


представляет собой  ; R<sup>1</sup>

представляет собой -CN или -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более галогенами; каждый R<sup>2</sup> представляет собой водород; R<sup>3</sup> представляет собой H или F; R<sup>21</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; R<sup>22</sup> представляет

собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил; R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил) или -O-(4-6-членный гетероцикл), причем R<sup>24</sup> необязательно замещен одним или более гидроксилами или галогенами; и R<sup>25</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил. Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и способу лечения рака,

характеризующегося нарушением регуляции пути синтазы жирных кислот. 3 н. и 23 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.



RU 2766087 C2

RU 2766087 C2



(51) Int. Cl.  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*A61P 31/16* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 401/10* (2019.05); *C07D 403/10* (2019.05); *C07D 405/14* (2019.05); *A61K 31/4155* (2019.05); *A61K 31/454* (2019.05); *A61P 31/12* (2019.05); *A61P 31/16* (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05)

(21)(22) Application: 2016127634, 07.01.2015

(24) Effective date for property rights:  
07.01.2015Registration date:  
07.02.2022

Priority:

(30) Convention priority:  
07.01.2014 US 61/924,520

(43) Application published: 09.02.2018 Bull. № 4

(45) Date of publication: 07.02.2022 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 08.08.2016

(86) PCT application:  
US 2015/010459 (07.01.2015)(87) PCT publication:  
WO 2015/105860 (16.07.2015)

Mail address:

105215, Moskva, a/ya 26, Rybinoj N.A.

(72) Inventor(s):

VAGMEN Allan S. (US),  
 DZHONSON Russell Dzh. (US),  
 ZAKHARIYA Kristina A. (US),  
 TSAJ Khajin (US),  
 KHU Lilu V. (US),  
 DYUK Greg (US),  
 OKHOL-GUPTA Yamini (US),  
 KHEJER Timoti (US),  
 O'FARRELL Mari (US)

(73) Proprietor(s):

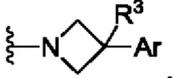
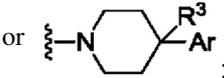
SAGIMET BIOSCIENCES INC. (US)

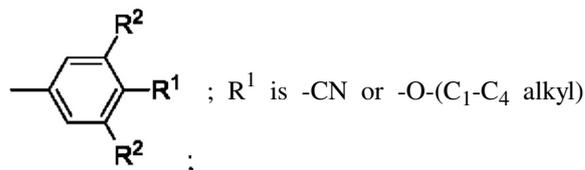
**(54) HETEROCYCLIC MODULATORS OF LIPID SYNTHESIS FOR USE AGAINST CANCER AND VIRAL INFECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a compound having structure I or its pharmaceutically acceptable salt that inhibit fatty acid synthase (FASN) and that can be used in the treatment of cancer. In the formula I, L-

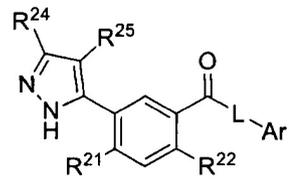
Ar is  or ; Ar is



optionally substituted with one or more halogens; each R<sup>2</sup> is hydrogen; R<sup>3</sup> is H or F; R<sup>21</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl; R<sup>22</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; R<sup>24</sup> is -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl) or -O-(4-6-element heterocycle), wherein R<sup>24</sup> is optionally substituted with one or more

hydroxyls or halogens; and R<sup>25</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing the specified compounds and a method for treatment of cancer characterized in violation of regulation of a fatty acid synthase path.

EFFECT: obtaining a compound for the treatment of cancer.



I

26 cl, 2 tbl, 2 ex

R U 2 7 6 6 0 8 7 C 2

R U 2 7 6 6 0 8 7 C 2

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 Свода законов США (U.S.C. ) на основании предварительной заявки на патент США №61/924520, поданной 7 января 2014 г. Полное содержание указанной заявки включено в  
5 настоящее описание посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее описание в целом относится к гетероциклическим модуляторам синтеза липидов и способам их применения. Гетероциклические модуляторы синтеза липидов согласно настоящему описанию можно применять для лечения расстройств,  
10 характеризующихся нарушением регуляции функции синтазы жирных кислот, у субъекта путем модуляции пути синтазы жирных кислот и/или функции синтазы жирных кислот.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирусное заболевание представляет собой серьезную опасность для здоровья, под угрозой которой находятся большие группы населения. Некоторые из особенностей  
15 вирусной инфекции, вызывающие озабоченность у специалистов-медиков, включают ее высоко контагиозную природу (например, ВИЧ, вирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) и т.д.) и высокую изменчивость. Некоторые вирусы также являются онкогенными (например, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус гепатита В (ВГВ)). Несмотря на то, что вирусы являются  
20 одними из простейших организмов с точки зрения структуры, они считаются одними из наиболее трудно контролируемых, и исследование и разработка противовирусных лекарственных средств представляет собой огромную проблему.

В настоящее время имеется несколько противовирусных лекарственных средств, широко используемых пациентами, таких как амантадин и осельтамивир от гриппа,  
25 ацикловир от инфекций, связанных с вирусом простого герпеса (ВПГ), ганцикловир от цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и несколько агентов, включая комбинированные лекарственные средства (эфавиренц, эмтрицитабин и тонофовир дизопроксилфумарат) для лечения СПИДа. Эти лекарственные средства вызывают различные нежелательные неврологические, метаболические и иммунологические побочные эффекты. Таким  
30 образом, разработка новых видов противовирусной терапии стала одним из основных направлений исследований и разработок в области медицины и фармации.

Инфекция вируса гепатита С (ВГС) является серьезной проблемой в области здравоохранения. По оценкам, 170 миллионов человек во всем мире хронически инфицированы вирусом гепатита С. Инфекция ВГС может привести к развитию  
35 хронического гепатита, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Хроническая инфекция ВГС является, таким образом, одной из основных причин преждевременной смертности от заболеваний, связанных с печенью, во всем мире.

Существующий в настоящее время стандарт лечения инфекции ВГС включает  
40 комбинированную терапию интерфероном-альфа и рибавирином, часто с добавлением ингибитора протеазы прямого действия (телапревира или боцепревира). Лечение является проблематичным и иногда вызывает тяжелые и изнуряющие побочные эффекты. По этой причине многие пациенты на ранних стадиях заболевания не получают лечения. Кроме того, некоторые популяции пациентов недолго реагируют на лечение.  
45 Срочно необходимы новые и эффективные способы лечения инфекции ВГС.

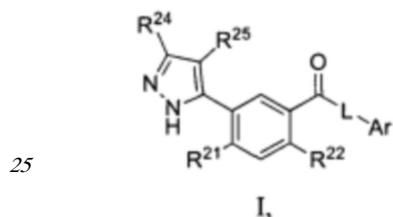
Основные терапевтические подходы, которые в настоящее время используются для лечения рака, включают хирургическое удаление первичных опухолей, облучение опухолей и парентеральное применение антимитотических цитотоксических агентов.

К сожалению, только относительно небольшое количество больных раком имеют такие опухоли, которые «привержены» определенному пути, и поэтому их можно лечить с помощью недавно появившихся агентов для направленной терапии. Обратной стороной продолжающегося доминирования этих давно утвержденных видов терапии является отсутствие улучшения показателей выживаемости для большинства видов рака. Кроме ограниченного клинического успеха применение классических видов терапии сопровождается разрушительными побочными эффектами. Терапия как на основе облучения, так и на основе применения цитотоксических агентов приводит к разрушению быстро делящихся гемопоэтических клеток и эпителиальных клеток кишечника, что приводит к ослаблению иммунной функции, анемии и нарушению всасывания питательных веществ. Хирургическое вмешательство часто приводит к выделению опухолевых клеток в кровоток или лимфатическую систему, из которых впоследствии могут образовываться метастатические опухоли. Необходимы усовершенствованные способы лечения рака.

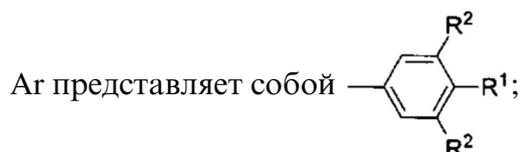
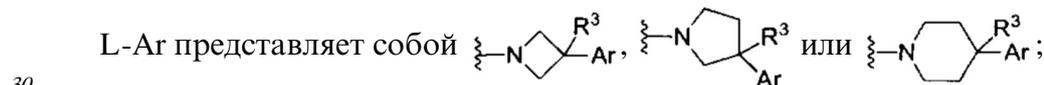
### 15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее описание направлено на устранение недостатков противовирусного и противоракового лечения путем обеспечения новых гетероциклических модуляторов синтеза липидов, обладающих повышенной противовирусной и противораковой активностью.

20 В различных аспектах настоящего описания предложены соединения структуры I:



или их фармацевтически приемлемые соли, где:



35 R<sup>1</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил), -O-(4-6-членный гетероцикл) или -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), причем, если R<sup>1</sup> не является H, -CN или галогеном, R<sup>1</sup> необязательно замещен одним или более галогенами;

40 каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой H или F;

R<sup>21</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

45 R<sup>22</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;

R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил) или -O-(4-6-членный гетероцикл), причем R<sup>24</sup> необязательно замещен

одним или более гидроксилами или галогенами; и

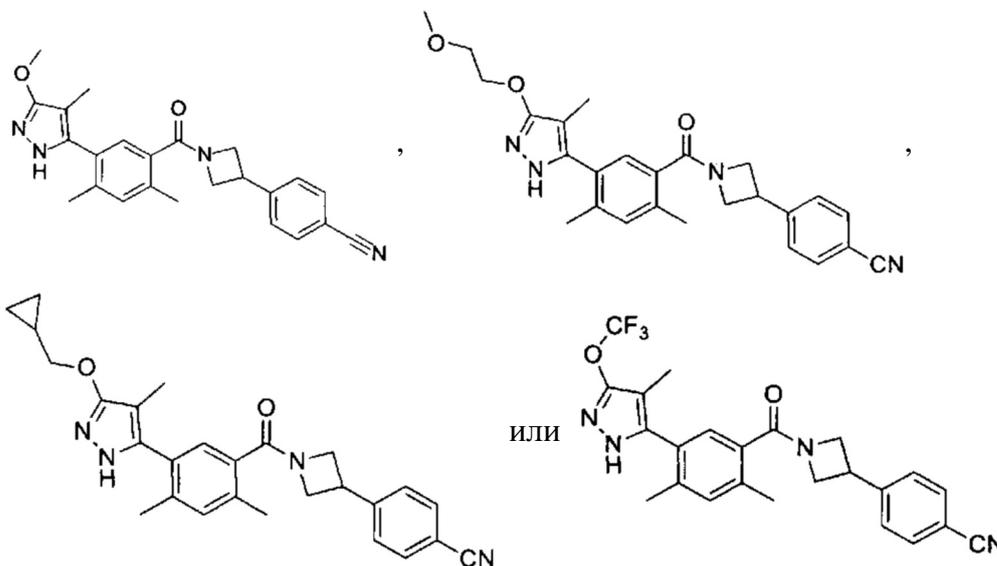
$R^{25}$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_4$  алкил или  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, причем  $R^{25}$  необязательно замещен одним или более галогенами; при этом указанное соединение не является:

5

10

15

20



В различных аспектах настоящего описания предложены фармацевтические композиции, содержащие любые соединения структуры I и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

25

В различных аспектах настоящего описания предложены способы лечения состояния, характеризующегося нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот, у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества любого из соединений структуры I.

30

В различных аспектах состояние, характеризующееся нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот, состояние, характеризующееся нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот, представляет собой вирусную инфекцию или рак. В различных аспектах вирусная инфекция представляет собой инфекцию гепатита С. В различных аспектах рак представляет собой рак груди, рак легкого, рак яичника, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки.

35

В различных аспектах, в которых состояние, характеризующееся нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот, представляет собой вирусную инфекцию, указанную вирусную инфекцию лечат с применением любого из соединений структуры I в комбинации с одним или более дополнительными противовирусными агентами. В различных аспектах, в которых состояние, характеризующееся нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот, представляет собой рак, указанный рак лечат с применением любого из соединений структуры I в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для терапии рака.

40

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

45

В настоящем описании устранены недостатки в лечении состояний, характеризующихся нарушением регуляции функции синтеза жирных кислот (FASN) у субъекта, таких как вирусные инфекции, рак и метаболические расстройства, путем обеспечения новых гетероциклических модуляторов синтеза липидов.

В некоторых аспектах настоящего описания предложены композиции и способы для лечения вирусных инфекций. Композиции и способы для лечения вирусных инфекций в целом направлены на модуляцию пути синтеза жирных кислот. Путь синтеза жирных

кислот участвует в репликации вирусов в клетках-хозяевах. В настоящем описании предложены варианты способов лечения вирусных инфекций, которые влияют на путь синтеза жирных кислот, таких как гепатит с.

В некоторых аспектах настоящего описания предложены композиции и способы для лечения рака. Синтаза жирных кислот отвечает за превращение малонил-КоА в длинноцепочечные жирные кислоты, которое происходит в начале биосинтеза жирных кислот. Синтаза жирных кислот сверхэкспрессирована во многих раковых клетках. Без ограничения какой-либо конкретной теорией предполагается, что ингибирование экспрессии синтазы жирных кислот или ингибирование селективной активности синтазы жирных кислот подавляет пролиферацию и вызывает гибель клеток раковых клеток при небольшой токсичности по отношению к нормальным клеткам.

Кроме того, в настоящем описании предложены соединения и способы для модулирования мишеней в клетке-хозяине, на которые нацелены вирусы. Такое модулирование мишеней в клетках-хозяевах может включать в себя либо активацию, либо ингибирование мишеней в клетках-хозяевах. Соответственно, соединения, которые модулируют компоненты пути синтеза жирных кислот, в частности активность невирусного белка, например, белка клетки-хозяина, могут быть применены в качестве противовирусных фармацевтических агентов.

#### Определения

Химические фрагменты, обозначаемые как одновалентные химические фрагменты (например, алкил, арил и т.д.), также включают структурно возможные мнововалентные фрагменты, понятные специалистам в данной области техники. Например, тогда как «алкильный» фрагмент в целом относится к одновалентному радикалу (например,  $\text{CH}_3\text{CH}_2^-$ ), в соответствующих обстоятельствах «алкильный» фрагмент может также обозначать двухвалентный радикал (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , который эквивалентен «алкиленовой» группе). Аналогичным образом, в случаях, когда требуется двухвалентный фрагмент, специалисты в данной области техники поймут, что термин «арил» относится к соответствующей двухвалентной ариленовой группе.

Подразумевается, что все атомы имеют их нормальную валентность для образования связей (например, 4 для углерода, 3 для N, 2 для O, и 2, 4 или 6 для S, в зависимости от степени окисления атома серы). В определенных случаях фрагмент может быть обозначен, например, как  $(A)_aB$ , где  $a$  равен 0 или 1. В таких случаях, когда  $a$  равен 0, указанный фрагмент представляет собой B, а когда  $a$  равен 1, указанный фрагмент представляет собой AB.

В том случае когда в заместителе может меняться число атомов или групп одного вида (например, алкильные группы могут представлять собой  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  и т.д.), число повторяющихся атомов или групп может быть представлено в виде диапазона (например,  $C_1$ - $C_6$  алкил), который включает каждое и любое число из указанного диапазона и любой и все поддиапазоны. Например,  $C_1$ - $C_3$  алкил включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$  и  $C_{2-3}$  алкил.

«Алканоил» относится к карбонильной группе с низшей алкильной группой в качестве заместителя.

«Алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной алкильной группой.

«Алкокси» относится к атому O, замещенному алкильной группой, определенной в настоящем описании, например, метокси [ $-\text{OCH}_3$ ,  $C_1$ алкокси]. Термин « $C_1$ - $C_6$  алкокси» включает  $C_1$  алкокси,  $C_2$  алкокси,  $C_3$  алкокси,  $C_4$  алкокси,  $C_5$  алкокси,  $C_6$  алкокси и

любые их поддиапазоны.

«Алкоксикарбонил» относится к карбонильной группе с алкоксигруппой в качестве заместителя.

«Алкилкарбонилокси» относится к группе  $-O-(C=O)$ -алкил.

5 «Алкил», «алкенил» и «алкинил» относятся к необязательно замещенным алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим от 1 до 30 атомов углерода, или предпочтительно от 1 до 15 атомов углерода, или более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, 10 гексил, винил, аллил, изобутенил, этинил и пропинил. Термин «гетероалкил», используемый в настоящем описании, подразумевает алкил с одним или более гетероатомами. Термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, подразумевает алкил, содержащий от одного до трех галогеновых заместителей.

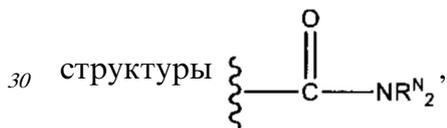
15 «Алкилен» относится к необязательно замещенному двухвалентному радикалу, который представляет собой разветвленный или неразветвленный углеводородный фрагмент, содержащий определенное число атомов углерода и имеющий две точки присоединения. Примером является пропилен  $[-CH_2CH_2CH_2-]$ ,  $C_3$ алкилен].

«Амино» относится к группе  $-NH_2$ .

20 «Арил» относится к необязательно замещенным ароматическим группам, которые содержат по меньшей мере одно кольцо, содержащее конъюгированную систему л-электронов, и включает карбоциклический арил и биарильные группы, каждая из которых может быть необязательно замещена. Фенильные и нафтильные группы являются предпочтительными карбоциклическими арильными группами.

25 «Аралкил» или «арилалкил» относятся к алкилзамещенным арильным группам. Примеры аралкильных групп включают бутилфенил, пропилфенил, этилфенил, метилфенил, 3,5-диметилфенил, трет-бутилфенил.

Термин «карбамоил», используемый в настоящем описании, включает группу



где  $R^N$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкил,  $C_1$ - $C_{12}$  гетероалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, аралкил, алкокси, алкоксикарбонил, алканоил, карбамоил, сульфонил, сульфонат и сульфонамид. 35

«Карбонил» относится к группе структуры  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array}$ .

40 «Циклоалкил» относится к необязательно замещенному кольцу, которое может быть насыщенным или ненасыщенным и моноциклическим, бициклическим или трициклическим, полностью образованным из атомов углерода. Примером циклоалкильной группы является циклопентенильная группа ( $C_5H_7-$ ), которая представляет собой ненасыщенную циклоалкильную группу с пятью атомами углерода ( $C_5$ ). 45

«Гетероцикл» относится к системе необязательно замещенных 5-7-членных циклоалкильных колец, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, которые могут быть одинаковыми или различными и выбранными из N, O или S, и необязательно содержащей

одну двойную связь. «Гетероцикл» также относится к системе необязательно замещенных 4-8-членных циклоалкильных колец, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, которые могут быть одинаковыми или различными и выбранными из N, O или S, и необязательно содержащей одну двойную связь.

5 «Галоген» относится к радикалу атома хлора, брома, фтора или йода. Термин «галоген» также включают термины «гало» или «галид».

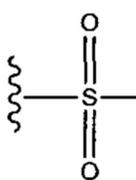
«Гетероатом» относится к атому, не являющемуся атомом углерода, причем в соединениях согласно настоящему описанию предпочтительными гетероатомами являются бор, азот, кислород, сера и фосфор, а азот, кислород и сера являются особенно  
10 предпочтительными гетероатомами.

«Гетероарил» относится к необязательно замещенным арильным группам, содержащим от 1 до 9 атомов углерода, при этом остальные атомы представляют собой гетероатомы, и включает гетероциклические системы, описанные в издании «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edition, 1968, под ред. R.C. Weast; The Chemical Rubber Co.,  
15 Cleveland, Ohio. См., в частности, Раздел C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. Подходящие гетероарилы включают тиенил, пиррил, фурил, пиридил, пиримидил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, тиазолил, пиранил, тетразолил, пирролил, пирролинил, пиридазинил, триазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, индазолил,  
20 бензотриазолил, тетразолопиридазинил, оксадиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.п.

«Необязательно замещенный» фрагмент может быть замещен одним-четырьмя, или предпочтительно одним-тремя, или более предпочтительно одним или двумя заместителями, отличными от водорода. Если не указано иное, если заместитель  
25 находится при атоме углерода, он выбран из группы, состоящей из -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, сульфонила, сульфоната, сульфонамида и amino, ни один из которых не является дополнительно замещенным. Если не указано иное, если заместитель находится при атоме углерода,  
30 он может быть выбран из группы, состоящей из оксо. Если не указано иное, если заместитель находится при атоме углерода, он может быть выбран из группы, состоящей из алкилкарбонилокси, который не является дополнительно замещенным. Если не указано иное, если заместитель находится при атоме углерода, он может быть также  
35 выбран из группы, состоящей из алкиламино, который не является дополнительно замещенным. Если не указано иное, если заместитель находится при атоме углерода, он может быть также выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкинила, ни один из которых не является дополнительно замещенным. Если не указано  
40 иное, если заместитель находится при атоме азота, он выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, сульфонила, сульфоната и сульфонамида, ни один из которых не является дополнительно замещенным. Если не указано иное, если заместитель находится при атоме азота, он может быть также выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкинила, ни один из которых не  
45 является дополнительно замещенным.

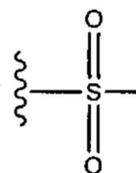
«Оксо» относится заместителю =O.

Термин «сульфонамид», используемый в настоящем описании, подразумевает группу,

имеющую структуру , где R<sup>N</sup> выбран из группы, состоящей из водорода,

5 -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкоксила, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

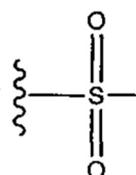
Термин «сульфонат», используемый в настоящем описании, подразумевает группу,

10 имеющую структуру , где R<sup>S</sup> выбран из группы, состоящей из водорода,

15 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алканоила или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкоксикарбонила.

«Сульфонил», используемый в настоящем описании отдельно или как часть другой группы, относится к группе SO<sub>2</sub>. Фрагмент SO<sub>2</sub> является необязательно замещенным.

В частности, «сульфонил», используемый в настоящем описании, подразумевает группу,

20 имеющую структуру , где R<sup>M</sup> выбран из группы, состоящей из водорода,

25 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила и алкокси.

Соединения согласно настоящему описанию могут существовать в виде стереоизомеров, в которых могут присутствовать асимметричные или хиральные центры. Стереоизомеры обозначаются как (R) или (S) в зависимости от конфигурации заместителей около хирального атома углерода. Термины (R) и (S), используемые в настоящем описании, определены в публикации IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Настоящее описание включает различные стереоизомеры и их смеси, и они специально включены в объем настоящего описания. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры и смеси энантиомеров или диастереомеров. Индивидуальные стереоизомеры соединений согласно настоящему описанию могут быть получены путем синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или хиральные центры или путем получения рацемических смесей с последующим разделением, хорошо известным специалистам в данной области техники. Примерами таких способов разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и отделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества; или (2) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках.

45 Кроме того, описанные здесь фрагменты, которые существуют в нескольких таутомерных формах, включают все такие формы, охватываемые данной таутомерной структурой.

Отдельные атомы в раскрытых соединениях могут представлять собой любой изотоп

указанного элемента. Например, водород может находиться в форме дейтерия.

«Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или подлежащий одобрению регулирующим органом федерального или государственного правительства или перечисленный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеях для применения для животных, и более конкретно у людей. Это может быть материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, то есть указанный материал может быть введен субъекту, не вызывая каких-либо нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредоносным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают, например, кислотно-аддитивные соли и основно-аддитивные соли.

«Кислотно-аддитивные соли» согласно настоящему описанию образованы неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтольная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.п.

«Основно-аддитивные соли» согласно настоящему описанию образуются, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; либо координируется с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин, аммиак, циклогексиламин, дициклогексиламин и т.п. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя или кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Когда растворителем является вода, образуются гидраты, а когда растворителем является спирт образуются алкоголяты. Полиморфы включают различную организацию кристаллической упаковки одного и того же химического состава соединения.

Полиморфы обычно имеют различные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель, применяемый при перекристаллизации, скорость кристаллизации и

температура хранения, могут вызвать доминирование одной кристаллической формы.

Термин «лечение» включает введение соединений или агентов согласно настоящему описанию субъекту с целью предотвращения или задержки, облегчения, или приостановки или подавления развития симптомов или состояний, связанных с

расстройствами, ассоциированными с синтазой жирных кислот.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» означает количество, которое при введении субъекту вызывает эффекты, для которых оно вводится. Например, «терапевтически эффективное количество» при введении субъекту для ингибирования активности синтазы жирных кислот является достаточным для ингибирования активности синтазы жирных кислот. «Терапевтически эффективное количество» при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для эффективного лечения указанного заболевания.

За исключением случаев специального указания, термины «субъект» или «пациент» используются как взаимозаменяемые и относятся к млекопитающим, таким, как человек и приматы, не являющиеся человеком, а также экспериментальным животным, таким как кролики, крысы и мыши, а также другим животным. Соответственно, термин «субъект» или «пациент», используемый в настоящем описании, означает любого субъекта или пациента, представляющего собой млекопитающее, которому могут быть введены соединения согласно настоящему описанию. В иллюстративном аспекте настоящего описания для выявления пациентов, подлежащих лечению в соответствии со способами согласно настоящему описанию, используются принятые способы скрининга для определения факторов риска, связанных с целевым или подозреваемым заболеванием или состоянием, или для определения статуса существующего заболевания или состояния у субъекта. Эти способы скрининга включают, например, обычное обследование для определения факторов риска, которые связаны с целевым или подозреваемым заболеванием или состоянием. Эти и другие обычные способы позволяют врачу отбирать пациентов, нуждающихся в терапии с применением способов и композиций согласно настоящему описанию.

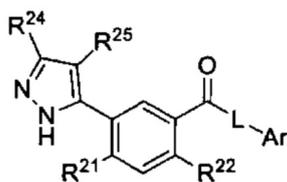
Химические названия соединений согласно настоящему описанию были получены с использованием программного продукта ChemDraw Ultra, версия 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge Mass).

#### Модуляторы пути FASN

Как было отмечено выше, в настоящем описании предложены гетероциклические модуляторы синтеза липидов и способы лечения состояний, характеризующихся нарушением регуляции пути синтазы пути жирных кислот, таких как вирусные инфекции и рак, путем введения таких соединений и комбинаций таких соединений и других терапевтических агентов.

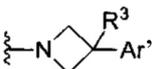
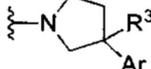
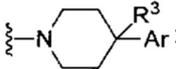
В одном из аспектов гетероциклические модуляторы синтеза липидов представляют собой ингибиторы пути синтеза жирных кислот. Примеры ингибиторов пути синтеза жирных кислот, которые могут быть использованы в способах и композициях согласно настоящему описанию, описаны ниже.

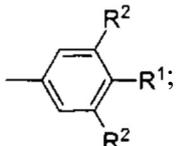
В различных аспектах настоящего описания предложены соединения структуры I:



I,

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

L-Ar представляет собой  или  или 

Ar представляет собой 

R<sup>1</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил), -O-(4-6-членный гетероцикл) или -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), причем, если R<sup>1</sup> не является H, -CN или галогеном, R<sup>1</sup> необязательно замещен одним или более галогенами;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

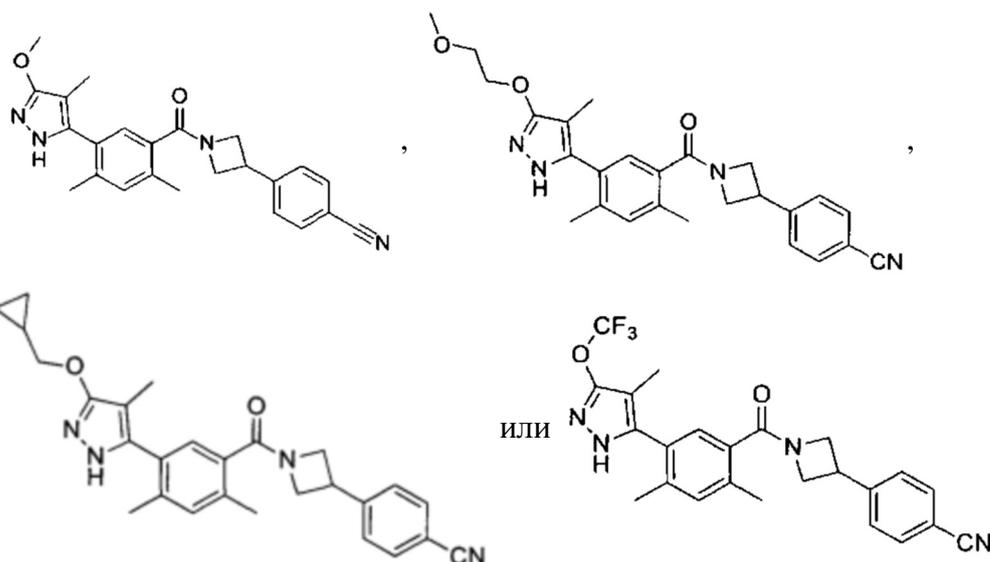
R<sup>3</sup> представляет собой H или F;

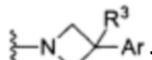
R<sup>21</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

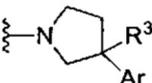
R<sup>22</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;

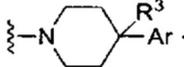
R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил) или -O-(4-6-членный гетероцикл), причем R<sup>24</sup> необязательно замещен одним или более гидроксилами или галогенами; и

R<sup>25</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил, причем R<sup>25</sup> необязательно замещен одним или более галогенами; при этом указанное соединение не является:



В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых L-Ar представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых L-Ar представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых L-Ar представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>3</sup> представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>1</sup> представляет собой -CN или -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), причем, если R<sup>1</sup> не является -CN, R<sup>1</sup> необязательно замещен одним или более галогенами.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>1</sup> представляет собой -CN.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>1</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более галогенами.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых каждый R<sup>2</sup> представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>21</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>22</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещен одним или более гидроксилами или галогенами.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более гидроксилами.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложены соединения структуры I, в которых R<sup>25</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

#### Синтез соединений

В настоящем описании также представлены способы синтеза соединений согласно настоящему описанию. Соединения согласно настоящему описанию могут быть синтезированы согласно приведенным ниже примерам. Специалист в данной области техники может понять, что другие соединения указанных структур могут быть получены путем модификаций конкретно представленных схем с использованием способов, известных специалистам в данной области техники.

Множество таких методик известно в данной области техники. При этом многие из известных методик подробно описаны в издании Compendium of Organic Synthetic Methods (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; и Vol. 6, а также в March in Advanced Organic Chemistry (1985); Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry в 9 томах (1993); Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis, Second Edition (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Second Edition (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition; и в Comprehensive Organic Transformations (1999).

Способы противовирусного лечения

В различных аспектах настоящего описания предложены способы лечения вирусной инфекции у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения структуры I.

В различных аспектах настоящего описания предложены способы лечения вирусной инфекции, включающие введение соединений согласно настоящему описанию  
5 нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем описании предложено лечение любой вирусной инфекции, нацеленной на путь синтеза жирных кислот в хозяине, и в частности, путем модулирования активности синтазы жирных кислот. Например, способы согласно настоящему описанию  
10 могут быть использованы для лечения инфекции гриппа, аденовирусной инфекции, респираторно-синцитиальный вирусной инфекции, поксвирусной инфекции, инфекции полиомиелита, инфекции гепатита С, инфекции желтой лихорадки, инфекции лихорадки Денге, риновирусной инфекции и т.п. В различных аспектах настоящего описания предложены способы лечения инфекции гепатита С путем введения субъекту одного  
15 или более описанных здесь соединений.

В различных аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть применены для лечения инфекции у субъекта, представляющего собой животное, такого как человек.

В некоторых аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть  
20 применены для ингибирования респираторного вируса у хозяина. Респираторные вирусы чаще всего передаются воздушно-капельным путем или с выделениями из носа и могут привести к возникновению широкого спектра заболеваний. Респираторные вирусы включают респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы гриппа, коронавирусы, такие как вирусы тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),  
25 аденовирусы, вирусы парагриппа и риновирусы (HRV).

Согласно одному из аспектов настоящее описание может быть использовано для лечения инфекции, вызванной HRV. Род риновирусов является представителем семейства Picornaviridae. Данное семейство включает роды Enterovirus, Rhinovirus, Cardiovirus, Aphthovirus, Hepatovirus, Parechovirus, Erbovirns, Kobuvirus, Teschovirus. Риновирусы  
30 человека (HRV) включают наиболее распространенные вирусы, которые поражают людей и могут вызывать простуду. Вирусы HRV разлагаются в природе. Риновирусы имеют геном с одноцепочной положительно-полярной РНК длиной от 7,2 до 8,5 тысяч пар оснований. На 5'-конце указанного генома находится последовательность, кодирующая вирусный белок, и, подобно мРНК млекопитающих, 3'-полиА-хвост. 5'-  
35 концевой уридинмонофосфат вирусной РНК ковалентно связан с небольшим вирусным белком VPg (Paul AV, et al. Nature 1998, 393(6682):280-284). 5'-нетранслируемая область (5'-НТО) содержит два структурных элемента. Одним из них является 5'-структура типа клеверного листа, вовлеченная в синтез положительно-полярной РНК и в процесс переключения с трансляции на репликацию (Huang H, et al. Biochemistry 2001, 40(27):  
40 8055-8064). Другой представляет собой участок внутренней посадки рибосомы (IRES), который способствует трансляции полимера белка. Кроме того, в энтеровирусах человека (HEV) HRV-A и HRV-B идентифицированы видоспецифичные внутренние действующие в цис-положении репликационные элементы (cre) (Gerber K, Wimmer E, Paul AV, J Virol 2001, 75(22): 10979-10990). Сами вирусные частицы не содержат оболочки  
45 и являются икосаэдрическими по структуре. Также следует отметить, что риновирусы лучше всего растут при температурах 33-35°C. Они чувствительны к кислой среде.

Вирусные белки HRV транскрибируются в единый длинный полипептид, который расщепляется на вирусные структурные и неструктурные белки. В структуру риновирусы

входит капсид, содержащий четыре вирусных белка VP1, VP2, VP3 и VP4 (Rossmann M, et al. 1985 Nature 317 (6033): 145-53; Smith T, et al. 1986, Science 233 (4770): 1286-93).

Нуклеокапсиды в изометрии имеют диаметр 22-40 нм. VP1, VP2 и VP3 образуют большую часть белкового капсида. Намного меньший белок VP4 имеет более вытянутую структуру и расположен на поверхности между капсидом и РНК-геномом. 60 копий каждого из указанных белков объединены в икосаэдр. Антитела человека, которые нацелены на эпитопы, находящиеся во внешних областях VP1-VP3, играют роль в иммунном ответе на вирусы HRV.

Вирусы HRV имеют два общих способа передачи: 1) через аэрозоли выдыхаемых капель и 2) от загрязненных поверхностей, включая прямой контакт от человека к человеку. Основной путь попадания риновирусов - это путь через верхние дыхательные пути. Затем HRV связывается с рецепторами ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1), также известной как CD54 (кластер дифференцировки 54), на эпителиальных клетках дыхательных путей. По мере того как вирус реплицируется и распространяется, инфицированные клетки выделяют хемокины и цитокины, которые, в свою очередь, активируют медиаторы воспаления. Заражение происходит быстро: риновирус сцепляется с поверхностными рецепторами в течение 15 минут после попадания в дыхательные пути. Инкубационный период до появления симптомов, как правило, составляет 8-10 часов. HRV являются наиболее частой причиной инфекции у людей во всех возрастных группах населения. Репликация часто ограничивается верхними дыхательными путями, вызывая самоограниченные заболевания, такие как простуда. Однако инфекции HRV могут усугубить уже существующие нарушения в дыхательных путях, вторгнуться в нижние дыхательные пути и привести к серьезным осложнениям.

В другом аспекте соединения согласно настоящему описанию могут быть применены для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа, путем нацеливания на пути, которые вирус использует для заражения или репликации. Вирусы гриппа принадлежат к семейству вирусов Orthomyxoviridae. Данное семейство включает вирусы Thogotovirus и Dhorivirus. Известны несколько типов и подтипов вирусов гриппа, которые поражают людей и другие организмы. Вирусы гриппа типа А инфицируют людей, птиц, свиней, лошадей, тюленей и других животных, но естественными хозяевами этих вирусов являются дикие птицы. Вирусы гриппа типа А подразделяются на подтипы, и их названия определяются по двум белкам на поверхности вируса: гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Например, вирус H7N2 означает вирус гриппа подтипа, который имеет белок HA 7 и белок NA 2. Аналогичным образом вирус H5N1 имеет белок HA 5 и белок NA 1. Существует 16 известных подтипов HA и 9 известных подтипов NA. Возможно множество различных комбинаций белков HA и NA. В настоящее время среди людей циркулируют лишь некоторые подтипы гриппа А (а именно H1N1, H1N2 и H3N2). Другие подтипы встречаются чаще всего у других видов животных. Например, вирусы H7N7 и H3N8 вызывают заболевание у лошадей, а H3N8, как недавно было показано, вызывает заболевание у собак (см. [www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm](http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm)).

Противовирусные агенты, которые нацелены на белки клетки-хозяина, участвующие в инфекции гриппа, могут быть использованы для защиты групп высокого риска (людей, находящихся в больницах, в местах ухода за пожилыми людьми, субъектов с подавленным иммунитетом), и определяются отдельно в каждом конкретном случае конкретного случая. Потенциальной задачей применения противовирусных агентов является ограничение распространения и тяжести будущих пандемий, вызванных вирусом птичьего гриппа H5N1 или другими штаммами вируса гриппа. Вирусы птичьего

гриппа А подтипов Н5 и Н7, включая вирусы Н5Н1, Н7Н7 и Н7Н3, ассоциируются с высокой патогенностью, и заражение человека этими вирусами вызывало заболевание, от легкого (Н7Н3, Н7Н7) до тяжелого и неизлечимого (Н7Н7, Н5Н1). Документально подтверждено заболевание человека, вызванное инфекцией вирусами низкой патогенности, в том числе от заболеваний с очень слабыми симптомами (например, конъюнктивит) до гриппоподобных заболеваний. Примеры вирусов с низкой патогенностью, которые поражают людей, включают Н7Н7, Н9Н2 и Н7Н2 (см. [www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm](http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm)).

Вирусы гриппа В обычно встречаются у людей, но могут также инфицировать тюленей. В отличие от вирусов гриппа А, эти вирусы не классифицируются в соответствии с подтипом. Вирусы гриппа В могут стать причиной заболеваемости и смертности среди людей, но в целом связаны с менее серьезными эпидемиями, чем вирусы гриппа А. Хотя вирусы гриппа типа В могут вызвать эпидемии среди людей, они еще не вызывали пандемий. (См. [www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm](http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm)).

Вирусы гриппа типа С вызывают заболевания легкой степени у людей и не вызывают эпидемий или пандемий. Эти вирусы могут также заразить собак и свиней. Эти вирусы не классифицируются в соответствии с подтипом. (См. [www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm](http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htm)).

Вирусы гриппа отличаются от друга в отношении специфичности к рецептору на поверхности клетки и клеточного тропизма, однако они используют общие пути проникновения. Соединения согласно настоящему описанию преимущественно нацелены на пути, которые являются общими для нескольких вирусов, обеспечивая более широкий спектр противовирусной активности. Таким образом, соединения согласно настоящему описанию могут также оказаться подходящими в отношении неродственных вирусов, использующих подобные пути. Например, указанные агенты могут защищать эпителиальные клетки дыхательных путей от ряда различных вирусов, отличных от вирусов гриппа.

В некоторых аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть применены для лечения инфекции, вызванной аденовирусами. Большинство аденовирусов обычно вызывают респираторные заболевания; симптомы респираторного заболевания, вызванного аденовирусной инфекцией, включают от простудного синдрома до пневмонии, круп и бронхит. Пациенты с ослабленной иммунной системой особенно восприимчивы к серьезным осложнениям аденовирусной инфекции. Острое респираторное заболевание (ОРЗ), впервые обнаруженное среди военнослужащих во время Второй мировой войны, может быть вызвано аденовирусными инфекциями в условиях большого скопления людей и стресса. Аденовирусы представляют собой икосаэдрические вирусы средних размеров (90-100 нм) без оболочки, содержащие двухцепочечную ДНК. Существует 49 иммунологически отличающихся типов (6 подродов: от А до F), которые могут вызвать инфекции у человека. Аденовирусы необычайно устойчивы к химическим или физическим агентам и неблагоприятным условиям рН, что позволяет им выживать вне организма в течение длительного периода времени. Некоторые аденовирусы, такие как AD2 и Ad5 (виды С) для проникновения используют клатринопосредованный эндоцитоз и макропиноцитоз. Другие аденовирусы, такие как Ad3 (виды В), для проникновения используют динаминзависимый эндоцитоз и макропиноцитоз.

В некоторых аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть использованы для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). РСВ является наиболее частой причиной бронхолита и пневмонии у младенцев

и детей в возрасте до 1 года. Болезнь начинается чаще всего с лихорадки, насморка, кашля и иногда хрипов. При первом заражении РСВ от 25% до 40% младенцев и детей младшего возраста имеют признаки или симптомы бронхоолита или пневмонии, и от 0,5% до 2% нуждаются в госпитализации. Большинство детей выздоравливают в течение 8-15 дней. Большинство детей, госпитализированных по поводу инфекции РСВ, - это дети в возрасте до 6 месяцев. РСВ также вызывает повторные инфекции на протяжении всей жизни, как правило, связанные с симптомами простуды от умеренной до тяжелой степени; однако тяжелые заболевания нижних дыхательных путей могут возникнуть в любом возрасте, особенно среди пожилых людей или среди лиц с отклонениями в работе сердца, легких или иммунной системы. РСВ представляет собой вирус с отрицательнонаправленной РНК, покрытый оболочкой. Вирион имеет различные форму и размер (средний диаметр между от 120 до 300 нм), неустойчив в окружающей среде (выживает в течение всего несколько часов на поверхностях окружающей среды) и легко инактивируется мылом и водой и дезинфицирующими средствами.

В некоторых аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть использованы для лечения инфекции, вызванной вирусом парагриппа человека (HPIV). HPIV являются второй после респираторно-синцитиального вируса (РСВ) наиболее частой причиной заболевания нижних дыхательных путей у детей младшего возраста. Подобно РСВ, HPIV могут вызвать повторные инфекции на протяжении всей жизни, как правило, проявляются в виде заболевания верхних дыхательных путей (например, простуды и/или боли в горле). HPIV также могут вызвать серьезное заболевание нижних дыхательных путей с повторной инфекцией (например, пневмонию, бронхит и бронхоолит), особенно у пожилых людей и у пациентов с ослабленной иммунной системой. Каждый из четырех HPIV имеет разные клинические и эпидемиологические особенности. Наиболее отличительной клинической особенностью HPIV-1 и HPIV-2 является крупа (то есть ларинготрахеобронхит); HPIV-1 является основной причиной крупа у детей, в то время как HPIV-2 обнаруживается реже. И HPIV-1, и HPIV-2 могут вызвать другие заболевания верхних и нижних дыхательных путей. HPIV-3 чаще ассоциируется с бронхоолитом и пневмонией. HPIV-4 нечасто обнаруживается, возможно потому, что он с меньшей вероятностью может вызвать тяжелое заболевание. Инкубационный период для вирусов HPIV обычно составляет от 1 до 7 дней. Вирусы HPIV представляют собой вирусы с отрицательнонаправленной одноцепочечной РНК, которые имеют слитые и гемагглютинин-нейраминидазные гликопротеиновые «шпильки» на их поверхности. Существует четыре серотипа HPIV (от 1 до 4) и два подтипа (4a и 4b). Вирион имеет различные размер (средний диаметр составляет от 150 до 300 нм) и форму, неустойчив в окружающей среде (выживает в течение нескольких часов на поверхностях окружающей среды) и легко инактивируется мылом и водой.

В различных аспектах соединения по настоящему описанию могут быть использованы для лечения инфекции, вызванной коронавирусом. Коронавирус представляет собой род вируса животного, принадлежащего к семейству Coronaviridae. Коронавирусы представляют собой вирусы, покрытые оболочкой, содержащие геном с положительнонаправленной одноцепочечной РНК и имеющие винтовую симметрию. Размер генома коронавирусов составляет от примерно 16 до 31 тысяч пар оснований, что чрезвычайно много для РНК-вируса. Название «коронавирус» происходит от латинского «corona», что это означает корону, так как оболочка вируса выглядит под электронным микроскопом как покрытая короной характерного кольца из мелких луковичных структур. Эта морфология фактически образована вирусными шипообразными пепломерами, которые представляют собой белки, находящиеся на поверхности вируса

и определяющие круг хозяев. Коронавирусы относятся к порядку Nidovirales, название которого происходит от латинского «nidus», что означает гнездо, поскольку все вирусы этого порядка продуцируют 3'-со-терминальный вложенный набор субгеномных мРНК в процессе инфицирования. Белки, которые вносят свой вклад в общую структуру всех коронавирусов, представляют собой шипы, оболочку, мембрану и нуклеокапсид. В конкретном случае тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) определенный рецепторсвязывающий домен на S опосредует прикрепление вируса к его клеточному рецептору, ангиотензин-превращающему ферменту 2.

В другом варианте реализации настоящего описания болезненное состояние связано с нарушением регуляции пути mTOR, представляет собой вирусную инфекцию. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Herpesviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Herpesviridae, выбранным из группы, состоящей из вируса простого герпеса (HSV) типов 1 и 2, вируса ветряной оспы, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), герпесвируса 6 человека (варианты А и В), герпесвируса 7 человека, герпесвируса 8 человека (герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, KSHV) и герпесвируса 1 мартышек (вирус В). В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом, выбранным из цитомегаловируса человека и вируса простого герпеса 1.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Paramyxoviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом семейства Paramyxoviridae, выбранным из группы, состоящей из респираторно-синцитиального вируса (РСВ), вируса эпидемического паротита, вируса кори, вирусов парагриппа человека, таких как вирус парагриппа типа 3 (PIV3), метапневмовируса человека, вируса Хендра (ХеВ), вируса Нипах (НиВ) и вируса Седар.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вирусом из семейства Picornaviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Picornaviridae, выбранным из группы, состоящей из риновируса 16 человека (HRV-16), энтеровируса человека, вируса гепатита А, вируса Коксаки (в том числе типа А24, варианта СА24v), эховируса и полиовируса.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Orthomyxoviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом Orthomyxoviridae, выбранным из группы, состоящей из вируса птичьего гриппа (патогенный штамм (H5N1)) и свиного гриппа, включая вирус гриппа С и подтипы вируса гриппа А, известные как H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2 и H2N3.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Retroviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Retroviridae, выбранным из группы, состоящей из вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Papillomaviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Papillomaviridae, выбранным из группы, состоящей из вируса папилломы человека (ВПЧ).

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Adenoviridae. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства Adenoviridae, выбранным

из группы, состоящей из аденовируса человека (аденовируса серотипа 14.)

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Poxviridae*. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Poxviridae*, выбранным из группы, состоящей из ортопоксвирусов человека, вируса оспы обезьян, вируса оспы (VARV), в том числе вирусов натуральной оспы (основной вирус оспы) и аластрима (вирус малой оспы), коровьей оспы (CPX) и осповакцины (VACV или VV).

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Polyomaviridae*.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом, вызывающим вирусную геморрагическую лихорадку. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирус, вызывающий вирусную геморрагическую лихорадку, выбран из группы, состоящей из аренавирусов, филовирусов, буньявирусов и флавивирусов, включая вирус Бундибуджио (BDBV), вирус Судан (SUDV), вирус леса Таи (TAFV) и вирус Эбола (EBOV, бывший вирус Эбола Заира), вирусы Марбурга, Ласса, конго-крымской геморрагической лихорадки, вирус Сеула, вирус лихорадки Ласса, вирус Луйо и вирус аргентинской геморрагической лихорадки. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирус, вызывающий вирусную геморрагическую лихорадку, представляет собой вирус южно-американской геморрагической лихорадки, выбранный из группы, состоящей из Чапаре, Гуанарито, Хунин, Мачупо, Сабиа, хантавирусной геморрагической лихорадки с почечным синдромом (HFRS) и хантавирусного легочного синдрома (HPS).

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Flaviviridae* вирусов. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Flaviviridae*, выбранным из группы, состоящей из вируса желтой лихорадки, вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), вируса болезни кьясанурского леса, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), вирусов денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4), вируса Западного Нила.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Togaviridae*. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Togaviridae*, выбранным из группы, состоящей из вируса восточного конского энцефалита, вируса венесуэльского конского энцефалита, вируса западного конского энцефалита, зоонозных альфавирусов (вируса Чикунгунья, комплекса вирусов леса Семлики) и арбовируса.

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Coronaviridae*. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Coronaviridae*, выбранными из группы, состоящей из короновируса, ассоциированного с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV) и вируса MERS (ближневосточного респираторного синдрома, MERS-CoV).

В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Bunyaviridae*. В одном из вариантов реализации настоящего описания вирусная инфекция вызвана вирусом из семейства *Bunyaviridae*, выбранным из группы, состоящей из вируса лихорадки долины Рифт.

Настоящее описание предусматривает лечение любой вирусной инфекции, мишенью для которой является путь синтеза жирных кислот в хозяине, в частности, путем модулирования активности синтазы жирных кислот. Например, способы согласно

настоящему описанию могут быть применены для лечения инфекций, вызванных вирусом лейкоза Абельсона, вирусом мышинового лейкоза Абельсона, вирусом Абельсона, вирусом острого ларинготрахеобронхита, вирусом реки Аделаида, группой аденоассоциированного вируса, аденовирусом, вирусом африканской болезни лошадей, вирусом африканской лихорадки свиней, вирусом СПИДа, парвовирусом болезни алеутских норок, вирусом Alpharetrovirus, вирусом Alphavirus, вирусом, связанным с вирусом лейкоза птиц (ALV), вирусом Амапари, вирусом Aphthovirus, вирусом Aquarueovirus, арбовирусом, арбовирусом С, арбовирусом группы А, арбовирусом группы В, группой аренавирусов, вирусом аргентинской геморрагической лихорадки, вирусом аргентинской геморрагической лихорадки, вирусом Arterivirus, астровирусом, группой герпесвируса паукообразных обезьян, вирусом болезни Ауески, вирусом Аура, вирусом болезни Аусдук, лиссавирусом австралийских летучих мышей, вирусом Aviadenovirus, вирусом птичьего эритробластоза, вирусом птичьего инфекционного бронхита, вирусом птичьей лейкемии, вирусом птичьего лейкоза, вирусом птичьего лимфоматоза, вирусом птичьего миелобластоза, птичьим парамиксовирусом, вирусом псевдочумы птиц, вирусом птичьего ретикулоэндотелиоза, вирусом птичьей саркомы, группой ретровируса птиц типа С, вирусом Aviherpadnavirus, вирусом Aviroxvirus, вирусом В, вирусом В19, вирус Бабанки, герпесвирусом бабуинов, бакуловирусом, вирусом леса Барма, вирусом Бебару, вирусом Беррима, вирусом Betaretrovirus, бирнавирусом, вирусом Биттнер, вирусом ВК, вирусом Black Creek Canal, вирусом «синего языка», вирусом боливийской геморрагической лихорадки, вирусом болезни Бома, вирусом пограничной болезни овец, борнавирусом, альфагерпесвирусом 1 крупного рогатого скота, альфагерпесвирусом 2 крупного рогатого скота, коронавирусом крупного рогатого скота, вирусом эфемерной лихорадки крупного рогатого скота, вирусом иммунодефицита крупного рогатого скота, вирусом лейкемии крупного рогатого скота, вирусом лейкоза крупного рогатого скота, вирусом маммилита крупного рогатого скота, папилломавирусом крупного рогатого скота, вирусом папулезного стоматита крупного рогатого скота, парповирусом крупного рогатого скота, синцитиальным вирусом крупного рогатого скота, онковирусом крупного рогатого скота типа С, вирусом вирусной диареи крупного рогатого скота, вирусом Багги Крик (Buggy Creek), группой вируса палочковидной формы (bullet shaped), супергруппой вируса Bunyamwera, буньявирусом, вирусом лимфомы Баркитта, вирусом лихорадки Бвамба, вирусом СА, калицивирусом, вирусом калифорнийского энцефалита, вирусом верблюдов, вирусом канареек, собачьим герпесвирусом, собачьим коронавирусом, вирусом собачьей чумы, собачьим герпесвирусом, мелким собачьим вирусом, собачьим парвовирусом, вирусом Кано Дельгадито, вирусом козьего артрита, вирусом козьего энцефалита, вирусом козьего гепреса, вирусом оспы овец, вирусом Cardiovirus, герпесвирусом 1 морских свинок (caviid herpesvirus 1), герпесвирусом 1 мартышковых (cercopithecine), герпесвирусом 1 мартышковых (cercopithecine), герпесвирусом 2 мартышковых (cercopithecine), вирусом Чандипура, вирусом Чангинола, вирусом канального сома, вирусом Чарлевиль, вирусом ветряной оспы, вирусом Чикунгунья, герпесвирусом шимпанзе, реовирусом голавля, вирусом кеты, вирусом Кокал, реовирусом кижуча, коитальным вирусом экзантемы, вирусом колорадской клещевой лихорадки, вирусом Coltivirns, колумбийским SK-вирусом, вирусом простуды, вирусом контагиозной эктимы, вирусом контагиозного гнойничкового дерматита, вирусом Coronavirus, вирусом Коррипарта, риновирусом, вирусом коровьей оспы, вирусом Коксаки, вирусом CPV (вирусом цитоплазматического полиэдроза), вирусом паралича сверчка, вирусом Конго-Крымской геморрагической лихорадки, вирусом псевдокрупа, криптовирусом, вирусом Surovirus, вирусом

Cytomegalovirus, группой цитомегаловируса, вирусом цитоплазматического полиэдроза, папилломавирусом оленя, дельтатретровирусом, вирусом денге, вирусом *Densovirus*, вирусом *Dependovirus*, вирусом Дхори, диплорнавирусом, вирусом Дрозофилы С, вирусом гепатита В уток, вирусом гепатита 1 уток, вирусом гепатита 2 уток, дуовирусом,

5 вирусом Дувенхэйг, вирусом деформации крыла *DWV*, вирусом восточного конского энцефалита, вирусом восточного конского энцефаломиелита, вирусом *EB*, вирус Эбола, Эболаподобным вирусом, эхо вирусом, эховирусом, эховирусом 10, эховирусом 28, эховирусом 9, вирусом экстремелии, вирусом восточного конского энцефалита (*EEE*), вирусом лошадиной инфекционной анемии (*EIA*), вирусом лошадиной инфекционной

10 анемии (*EIA*), вирусом энцефалита, группой вируса энцефаломиокардита, вирусом энцефаломиокардита, вирусом *Enterovirus*, вирусом, повышающим уровень ферментов, вирусом, повышающим уровень ферментов (лактатдегидрогиназы), вирусом эпидемической геморрагической лихорадки, вирусом эпизоотической геморрагической болезни, вирусом Эпштейна-Барр, лошадиным альфагерпесвирусом 1, лошадиным

15 альфагерпесвирусом 4, лошадиным альфагерпесвирусом 2, вирусом лошадиного аборта, вирусом лошадиного артериита, вирусом лошадиного энцефалоза, вирусом лошадиной инфекционной анемии, лошадиным морбилливирусом, лошадиный вирусом герпеса, лошадиным риновирусом, вирусом Эубенанг, папилломавирусом европейских лосей, вирусом европейской свинной лихорадки, вирусом Эверглейдс, вирусом Эяч, кошачьим

20 герпесвирусом 1, кошачьим калицивирусом, вирусом кошачьей фибросаркомы, кошачьим герпесвирусом, вирусом кошачьего иммунодефицита, вирусом кошачьего инфекционного перитонита, вирусом кошачьей лейкемии/саркомы, вирусом кошачьего лейкоза, вирусом кошачьей панлейкопении, кошачьим парвовирусом, вирусом кошачьей саркомы, кошачьим синцитиальным вирусом, филовирусом, вирусом Фландерс, вирусом

25 *Flavivirus*, вирусом ящура, вирусом Форт Морган, хантавирусом среднего запястья, аденовирусом 1 домашней птицы, вирусом птичьей оспы, симбиозным вирусом, вирусом *Gammaretrovirus*, вирусом гепатита *GB*, вирусом *GB*, вирусом немецкой кори, вирусом Гета, вирусом лейкемии гиббонов, вирусом железистой лихорадки, вирусом оспы коз, вирусом «золотистый шайнер» (*golden shiner*), вирусом Гономета, гусиным парвовирусом,

30 вирусом гранулеза, вирусом Гросса, вирусом гепатита В сусликов, арбовирусом группы А, вирус Гуанарито, цитомегаловирусом морской свинки, вирусом морской свинки типа С, вирус Хантаан, вирусом *Hantavirus*, реовирусом панцирных моллюсков, вирусом заячьей фибромы, ЦМВ (цитомегаловирусом человека), вирусом 2 гемадсорбции, японским гемагглютинирующим вирусом, вирусом геморрагической лихорадки, вирусом

35 хендра, вирусами *Henipavirus*, гепаднавирусом, вирусом гепатита А, группой вируса гепатита В, вирусом гепатита С, вирусом гепатита D, вирусом гепатита дельта, вирус гепатита Е, вирусом гепатита F, вирусом гепатита G, вирусом гепатита С, вирусом гепатита, вирусом гепатита (нечеловеческого), реовирусом 3 гепатоэнцефаломиелита, вирусом *Hepatovirus*, вирусом гепатита В цапли, вирусом герпеса В, вирусом простого

40 герпеса, вирусом 1 простого герпеса, вирусом 2 простого герпеса, вирусом герпеса, вирусом герпеса 7, вирусом *Herpesvirus ateles*, вирусом *Herpesvirus hominis*, герпесвирусной инфекцией, вирусом *Herpesvirus saimiri*, вирусом *Herpesvirus suis*, вирусом *Herpesvirus varicacellae*, вирусом Highlands J, рабдовирусом Хирам, вирусом холеры свиней, аденовирусом 2 человека, альфагерпесвирусом 1 человека, альфагерпесвирусом 2

45 человека, альфагерпесвирусом 3 человека, В-лимфотропным вирусом человека, бетагерпесвирусом 5 человека, коронавирусом человека, группой цитомегаловируса человека, пенящимся вирусом человека, гаммагерпесвирусом 4 человека, гаммагерпесвирусом 6 человека, вирусом гепатита А человека, группой герпесвирусов

1 человека, группой герпесвирусов 2 человека, группой герпесвирусов 3 человека, группой герпесвирусов 4 человека, группой герпесвирусов 6 человека, группой герпесвирусов 8 человека, вирусом иммунодефицита человека, вирусом 1

5 человека, вирусом 2 иммунодефицита человека, папилломавирус человека, вирусом Т-клеточной лейкемии человека, вирусом I Т-клеточной лейкемии человека, вирусом II Т-клеточной лейкемии человека, вирусом III Т-клеточной лейкемии человека, вирусом I Т-клеточной лимфомы человека, вирусом II Т-клеточная лимфома человека, лимфотропным вирусом типа 1 Т-клетки человека, лимфотропным вирусом

10 типа 2 Т-клетки человека, Т лимфотропным вирусом I человека, Т лимфотропным вирусом II человека, Т лимфотропным вирусом III человека, вирусом Ichnovirus, вирусом инфантильного гастроэнтерита, вирусом инфекционного бычьего ринотрахеита, вирусом инфекционного кроветворного некроза, вирусом инфекционного панкреатического некроза, вирусом гриппа А, вирусом гриппа В, вирусом гриппа С, вирусом гриппа D,

15 вирусом гриппа рг8, вирусом радужных насекомых, вирусом насекомых, иридовиром, Японским В вирусом, вирусом японского энцефалита, вирусом Джона Каннингема (JC), вирусом Хунин, герпесвирусом ассоциированной саркомы Капоши, вирусом Кемерово, вирусом крысы Kilham, вирусом Кламат, вирусом Колонго, вирусом корейской геморрагической лихорадки, вирусом кумба, вирусом болезни леса Кисанур, вирусом Кызылагаш, вирусом Ла Кросс, вирусом, вызывающим увеличение уровня

20 лактатдегидрогеназы, вирусом лактатдегидрогеназы, вирусом летучих мышей Лагоса, вирусом Лангур, парвовирусом кроликов, вирусом лихорадки Ласса, вирус Ласса, вирусом латентных крыс, вирусом лимфоцитарного хореоменингита (LCM), вирусом Лики, вирусом Lentivirus, вирусом Leptorhoxvirus, вирусом лейкемии, лейковирусом, вирусом нодулярного дерматоза, ассоциированным лимфаденопатическим вирусом,

25 вирусом Lymphocryptovirus, вирусом лимфоцитарного хореоменингита, группой лимфопролиферативного вируса, вирусом Мачупо, вирусом ложного бешенства, группой онковируса типа В млекопитающих, ретровирусами типа В млекопитающих, группой ретровирусов типа С млекопитающих, ретровирусами типа D млекопитающих, вирусом опухоли молочной железы, вирусом Мапуэра, вирусом Марбург, Марбург-

30 подобным вирусом, обезьяним вирусом Мэйсона Пфайзера, вирусом Mastadenovirus, вирусом Майаро, вирусом миальгического энцефаломиелита (ME), вирусом кори, вирусом Менангле, вирусом Менго, вирусом Mengovirus, вирусом Миддельбург, вирусом узелковых сосков, вирусом энтерита норки, мелким вирусом мышей, связанным вирусом лейкемии мышей (MLV), вирусом MM, вирусом Мокола, вирусом Molluscipoxvirus,

35 вирусом контагиозного моллюска, обезьяним В вирусом, вирусом оспы обезьян, вирусом Mononegavirales, вирусом Morbillivirus, вирусом летучей мыши Mount Elgon, мышинным цитомегаловирусом, вирусом мышинового энцефаломиелита, вирусом мышинового гепатита, мышинным К вирусом, вирусом мышиной лейкемии, вирусом опухоли молочной железы

40 мышины, мелким мышинным вирусом, вирусом мышиной пневмонии, вирусом мышинового полиомиелита, полиомавирусом мышины, вирусом мышиной саркомы, вирус мышиной оспы, вирусом Мозамбик, вирусом Мукамбо, вирусом болезни слизистых оболочек, вирусом эпидемического паротита, бэтагерпесвирусом 1 мышеобразных, цитомегаловирусом 2 мышеобразных, группой мышинового цитомегаловируса, вирусом энцефаломиелита мышины, вирусом гепатита мышины, вирусом лейкоза мышины, вирусом,

45 вызывающим образование узелков у мышины, полиомавирусом вышей, вирусом саркомы мышины, вирусом Muromegalovirus, вирусом энцефалита Murrey Valley, вирусом миксомы, вирусом Muxovirus, мультиформным вирусом Muxovirus, паротитным вирусом Muxovirus, вирусом болезни овец Найроби, вирусом Nairovirus, вирусом Nanirnavirus, вирусом

Нарива, вирусом Ндumo, вирусом Нислинг, вирусом Nelson Bay, нейрогенным вирусом, аренавирусом Нового Света, вирусом пневмонита новорожденных, вирусом болезни Ньюкасла, вирусом Нипа, нецитопатогенным вирусом, вирусом Норуолк, вирусом ядерного полиедроза (NPV), вирусом сосков шеи, вирусом О'ньонг-ньонг, вирусом

5 Окелбо, онкогенным вирусом, онкогенной вирусоподобной частицей, онкорновиром, вирусом Orbivirus, вирусом Орф, вирусом Оропауч, вирусом Orthohepadnavirus, вирусом Orthomyxovirus, вирусом Orthopoxvirus, вирусом Orthoreovirus, Орунго, папилломавирусом овец, вирусом катаральной лихорадки овец, герпесвирусом свиной обзьяны, вирусом Пальям, вирусом Papillomavirus, вирусом Papillomavirus sylvilagi, вирусом Parovavirus,

10 вирусом парагриппа, вирусом типа 1 парагриппа, вирусом типа 2 парагриппа, вирусом типа 3 парагриппа, вирусом типа 4 парагриппа, вирусом Paramyxovirus, вирусом Parapoxvirus, вирусом ложной коровьей оспы, вирусом Parvovirus, Парвовирусом B19, группой парвовируса, вирусом Pestivirus, вирусом Phlebovirus, вирусом чумки тюленей, вирусом Picodnavirus, вирусом Picornavirus, цитомегаловирусом свиной - вирусом оспы

15 голубей, вирусом Пайри, вирусом Пиксуна, вирусом пневмонии мышей, вирусом Pneumovirus, вирусом полиомиелита, полиовирусом, вирусом Polydnavirus, многогранным вирусом, вирусом полиомы, вирусом Polyomavirus, вирусом Polyomavirus bovis, вирусом Polyomavirus cercopithecii, вирусом Polyomavirus hominis 2, вирусом Polyomavirus massacae 1, вирусом Polyomavirus muris 1, вирусом Polyomavirus muris 2, вирусом Polyomavirus

20 rapionis 1, вирусом Polyomavirus rapionis 2, вирусом Polyomavirus sylvilagi, вирусом Pongine herpesvirus 1, вирусом свиной эпидемической диареи, вирусом свиного гемагглютинирующего энцефаломиелита, свиным парвовирусом, свиным вирусом трансмиссивного гастроэнтерита, свиным вирусом типа С, вирусом оспы, поксвирусом, поксвирусом оспы, вирусом Prospect Hill, вирусом Provirus, вирусом псевдооспы коров,

25 вирусом псевдобешенства, вирусом оспы попугаев, вирусом оспы перепелов, вирусом фибромы кролика, вакуолизирующимся вирусом почки кролика, папилломавирусом кролика, вирусом бешенства, парвовирусом енота, вирусом оспы енота, вирусом Раникет, цитомегаловирусом крысы, парвовирусом крысы, вирусом крыс, вирусом Рошера, рекомбинантным вирусом коровьей оспы, рекомбинантным вирусом,

30 реовирусом, реовирусом 1, реовирусом 2, реовирусом 3, вирусом рептилий типа С, вирусом респираторной инфекции, респираторно-синцитиальным вирусом, респираторным вирусом, вирусом ретикулоэндотелиоза, вирусом Rhabdovirus, вирусом Rhabdovirus carpia, вирусом Rhadinovirus, вирусом Rhinovirus, вирусом Rhizidiovirus, вирусом лихорадки Rift Valley, вирусом Райли, вирусом чумы, онкогенным РНК-вирусом,

35 вирусом реки Росс, вирусом Rotavirus, вирусом кори, вирусом саркомы Рауса, вирусом краснухи, вирусом кори, вирусом Rubivirus, вирусом российского осеннего энцефалита, обезьяним вирусом SA 11, вирусом SA2, вирусом Сабия, вирусом Саджияма, Saimirine герпесвирусом 1, вирусом слюнных желез, группой вируса москитной лихорадки, вирусом Саджимба, вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС),

40 SDAV (вирусом сиалодакриoadенита (sialodacryoadenitis)), вирусом оспы тюленей, вирусом леса Семлики, вирусом Сеул, вирусом оспы овец, вирусом фибромы Шоппе, папилломавирусом Шоппе, обезьяньим пенящимся вирусом, вирусом обезьяньего гепатита А, вирусом иммунодефицита обезьян-человека, обезьяньим вирусом иммунодефицита, вирусом обезьяньего парагриппа, лимфотропным вирусом Т-клеток

45 обезьяны, обезьяньим вирусом, обезьяньим вирусом 40, вирусом Simplexvirus, вирусом Син Номбре, вирусом Синдбис, вирусом оспы, вирусом южноамериканской геморрагической лихорадки, вирусом оспы воробья, вирусом Spumavirus, вирусом фибромы белки, ретровирусом бельчих обезьяны, группой вируса SSV 1, STLV (Т

лимфотропным вирусом обезьяны), STLV (Т лимфотропным вирусом обезьяны) типа I, STLV (Т лимфотропным вирусом обезьяны) типа II, STLV (Т лимфотропным вирусом обезьяны) типа III, вирусом папулезного стоматита, подчелюстным вирусом, герпесвирусом 1 свиней, герпесвирусом 2 свиней, вирусом Suipoxvirus, вирусом болотной лихорадки, вирус свинной оспы, вирусом лейкоза швейцарской мыши, вирусом ТАС, сложным вирусом Такарибе, вирусом Такарибе, вирусом Танапокс, вирусом Татерапокс, реовирусом Тенч, вирусом энцефаломиелита Тэйлера, вирусом Тэйлера, вирусом Тогото, вирусом Тоттапальям, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Тиоман, тогавирусом, вирусом Torovirus, вирусом опухоли, вирусом Тупайя, вирусом ринотрахеита индеек, вирусом оспы индеек, ретровирусами типа С, онковирусом тип D, тип D группой ретровируса, рабдовирусом язвенной болезни, вирусом Уна, группой вируса Укуниими, вирусом коровьей оспы, вакуолизирующим вирусом, вирусом ветряной оспы, вирусом Varicellovirus, вирусом Варикола, крупным вирусом оспы, вирусом оспы, вирусом болезни Васин Гишу, вирусом венесуэльского лошадиного энцефаломиелита (VEE), вирусом венесуэльского лошадиного энцефалита, вирусом венесуэльского лошадиного энцефаломиелита, вирусом венесуэльской геморрагической лихорадки, вирусом везикулярного стоматита, вирусом Vesiculovirus, вирусом Вилюйск, ретровирусом гадюки, вирусом вирусной геморрагической септицемии, вирусом Висна Маеди, вирусом Висна, вирусом оспы полевки, VSV (вирусом везикулярного стоматита), вирусом Валлал, вирусом Варрего, вирусом кандиомы, вирусом WEE, вирусом Западного Нила, вирусом западного лошадиного энцефалита, вирусом западного лошадиного энцефаломиелита, вирус Ватароа, вирусом Winter Vomiting, вирусом гепатита В сурка, вирусом саркомы шерстистый обезьяны, вирусом раневой опухоли, вирусом WRSV, вирусом опухоли обезьян Яба, вирусом Яба, вирусом Yataroxvirus, вирусом желтой лихорадки и вирусом Яг Богдановак.

#### Противораковая активность

В различных аспектах настоящего описания предложены способы лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения структуры I. В других аспектах соединения, имеющие структуру I, могут быть применены для получения лекарственного средства для лечения рака.

В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ подавления роста опухолевой клетки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения структуры I. В других аспектах опухоль может иметь происхождение из груди, легкого, щитовидной железы, лимфатического узла, почки, мочеточника, мочевого пузыря, яичников, яичек, предстательной железы, кости, скелетных мышц, костного мозга, желудка, пищевода, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, печени, гладких мышц, головного мозга, спинного мозга, нервов, уха, глаз, носоглотки, ротоглотки, слюнных желез или ткани сердца.

В другом варианте реализации опухоль представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака груди; мантийноклеточной лимфомы; почечноклеточной карциномы; острого миелогенного лейкоза (ОМЛ); хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ); диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL); саркомы; рабдомиосаркомы; рака яичников; опухолей эндометрия; немелкоклеточной карциномы легких (NSCLC); мелкоклеточной, плоскоклеточной, крупноклеточной и аденокарциномы; рака легкого; рака толстой кишки; колоректальных опухолей; KRAS-мутированных колоректальных опухолей; желудочных карцином; гепатоцеллюлярных

опухолей; опухолей печени; первичных меланом; рака поджелудочной железы; карциномы предстательной железы; карциномы щитовидной железы; фолликулярной карциномы щитовидной железы; анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL); гамартом, ангиомиелолипом, ассоциированного с комплексом туберозного склероза (TSC) и спорадического лимфангиолейомиоматоза: болезни Коудена (синдрома множественной гамартомы); склерозирующей гемангиомы; синдрома Пейтца-Егерса (PJS, англ.: Peutz-Jeghers syndrome); рака головы и шеи; нейрофиброматоза; макулярной дегенерации; макулярного отека; миелоидного лейкоза; системной волчанки и аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS).

В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака поджелудочной железы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения структуры I.

В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака толстой кишки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения структуры I.

Быстро размножающиеся раковые клетки активируют путь синтеза жирных кислот для поставки больших количеств липидов, необходимых для формирования мембраны и протекания окислительного метаболизма. (Flavin, R. et al. (2010) *Future Oncology*. 6(4):551-562). Ингибиторы синтеза жирных кислот продемонстрировали активность в доклинических моделях рака *in vivo*. (Orita, H. et al. (2007) *Clinical Cancer Research*. 13(23):7139-7145 и Puig, T. et al. (2011) *Breast Cancer Research*, 13(6):R131). Кроме того, синтез жирных кислот поддерживает образование новых кровеносных сосудов, и ингибиторы данного пути проявляют активность в моделях ангиогенеза *in vitro*. (Browne, CD., et al. (2006) *The FASEB Journal*, 20(12):2027-2035).

Применение при метаболических расстройствах

В различных аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть применены при лечении метаболических заболеваний. Было показано, что FASN вовлечена в регуляцию метаболизма глюкозы, липидов и холестерина. Мыши со специфичной инактивацией FASN в печени имеют нормальную физиологию, если они не находятся на безжировой диете, при которой у них развивается гипогликемия и жировая дегенерация печени (fatty liver), которые приобретают обратное течение при получении жира с пищей. (Chakravarthy, M. V., et al. (2005) *Cell Metabolism* 1:309-322). У мышей Db/+, получавшие питание с высоким содержанием фруктозы, уменьшался уровень триглицеридов печени и увеличивалась чувствительность к инсулину при получении лечения платенсимицином, ковалентным ингибитором FASN, в течение 28 дней. (Wu, M. et al. (2011) *PNAS* 108(13):5378-5383). Обычные уровни глюкозы также снижались у мышей db/db после лечения платенсимицином. Эти результаты свидетельствуют о том, что ингибирование FASN может принести к терапевтически существенным преимуществам в моделях диабета и соответствующих метаболических расстройств у животных. Таким образом, раскрытые ингибиторы FASN являются подходящими при лечении расстройств, характеризующихся нарушением регуляции в этих системах. Без ограничения, примеры включают диабет и стеатоз.

Фармацевтические композиции, составы, пути введения и эффективные дозы

Также в настоящем описании предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему описанию.

В различных аспектах настоящего описания предложены фармацевтические композиции, содержащие любое из соединений структуры I и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Соединения согласно настоящему описанию могут быть введены в виде фармацевтических композиций, в том числе таких, которые пригодны для перорального (в том числе буккального и подъязычного), ректального, назального, местного введения, введения посредством трансдермального пластыря, введения в легкое, вагинального введения, введения посредством суппозитория или парентерального (в том числе внутримышечного, внутриартериального, интратекального, внутрикожного, внутрибрюшинного, подкожного и внутривенного) введения в форме, подходящей для введения посредством аэрозоля, путем ингаляции или путем инфузии. Общая информация о системах доставки лекарственных средств может быть найдена в источнике Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)).

В различных аспектах фармацевтическая композиция содержит носители и вспомогательные вещества (включая, но не ограничиваясь ими, буферы, углеводы, маннит, белки, полипептиды или аминокислоты, такие как глицин, антиоксиданты, бактериостатические агенты, хелатирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или консерванты), воду, масла, в том числе масла, полученные из нефти, животного, масла растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п., солевые растворы, водный раствор декстрозы и растворы глицерина, ароматизирующие агенты, красители, агенты для уменьшения вязкости и другие приемлемые добавки, адъюванты или связующие, другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые необходимы для создания условий, приближенных к физиологическим, такие как рН-буферные агенты, агенты, регулирующие тоничность, эмульгирующие агенты, смачивающие агенты и т.п. Примеры вспомогательных веществ включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел (chalk), силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. В другом аспекте фармацевтическая композиция по существу не содержит консервантов. В другом аспекте фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один консервант. Общая методология, касающаяся фармацевтических лекарственных форм, может быть найдена в Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)). Очевидно, что, поскольку для введения фармацевтических композиций согласно настоящему описанию может быть использован любой подходящий носитель, известный среднему специалисту в данной области техники, тип носителя будет меняться в зависимости от пути введения.

Соединения могут быть также включены в липосомы с использованием хорошо известных технологий. Также в качестве носителей для фармацевтических композиций согласно настоящему описанию могут быть использованы биоразлагаемые микросферы. Подходящие биоразлагаемые микросферы раскрыты, например, в патентах США №№4897268, 5075109, 5928647, 5811128, 5820883, 5853763, 5814344 и 5942252.

Соединения могут быть введены в липосомах или микросферах (или микрочастицах). Способы получения липосом и микросфер для введения пациенту хорошо известны специалистам в данной области техники. В патенте США №4789734, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки, описаны способы включения биологических материалов в липосомы. По существу, материал растворяют в водном растворе, добавляют подходящие фосфолипиды и липиды, а также, при необходимости, поверхностно-активные вещества, и полученный материал подвергают диализу или обработке ультразвуком, если это необходимо. Обзор известных способов

представлен в публикации G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposomes," Drug Carriers in Biology and Medicine, pp. 2.sup. 87-341 (Academic Press, 1979).

Микросферы, образованные из полимеров или белков, хорошо известны специалистам в данной области техники, и могут быть адаптированы для прохождения через  
5 желудочно-кишечный тракт непосредственно в кровоток. В качестве альтернативы, соединения могут быть включены в микросферы, или композит из микросфер, имплантированные для медленного высвобождения в течение периода времени, составляющего от нескольких дней до нескольких месяцев. См., например, патенты США №№4906474, 4925673 и 3625214 и публикацию Jain, TIPS 19: 155-157 (1998),  
10 содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Для возможности внутривенной инъекции можно регулировать концентрацию лекарственного средства, рН раствора доводят буфером и регулируют изотоничность, что хорошо известно в данной области техники.

Соединения согласно настоящему описанию могут быть приготовлены в виде  
15 стерильного раствора или суспензии в подходящих носителях, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтические композиции могут быть стерилизованы с помощью обычных, хорошо известных способов стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Полученные водные растворы могут быть упакованы для применения в исходном виде или лиофилизированы, лиофилизированный препарат объединяют со  
20 стерильным раствором перед введением. Подходящие составы и дополнительные носители описаны издании в Remington The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD), полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

#### Виды комбинированной терапии

25 Как указано выше, в настоящем описании предложены способы лечения состояний, характеризующихся нарушением регуляции пути синтеза жирных кислот (таких как вирусные инфекции и рак), путем введения гетероциклического модулятора синтеза липидов в комбинации с другими терапевтическими агентами.

30 Выбор агентов, которые могут быть введены совместно с соединениями согласно настоящему описанию, может зависеть, по меньшей мере частично, от подлежащего лечению состояния. Агенты для конкретного применения в способах согласно настоящему описанию включают, например, любой агент, обладающий терапевтическим эффектом в отношении вирусной инфекции, включая, например, лекарственные средства,  
35 используемые для лечения воспалительных состояний. Например, при лечении HRV совместно с соединением согласно настоящему описанию может быть введено одно или более традиционных противовоспалительных лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), например, ибупрофен, напроксен, ацетаминофен, кетопрофен или аспирин. При лечении гриппа совместно с соединением согласно настоящему описанию могут быть введены один  
40 или более традиционных противовирусных агентов против гриппа, таких как амантадин, римантадин, занамивир и осельтамивир. При лечении ретровирусных инфекций, таких как ВИЧ, совместно с соединением согласно настоящему описанию могут быть введены один или более традиционных противовирусных агентов, таких как ингибиторы протеаз  
45 (лопинавир/ритонавир (Калетра), индинавир (Криксиван), ритонавир (Норвир), нелфинавир (Вирасепт), саквинавир в твердых гелевых капсулах (Инвираза), атазанавир (Рейтаз), ампренавир (Адженераза), фозампренавир (Телзир), типранавир (Аптивус)), ингибиторы обратной транскриптазы, включая ненуклеозидные и нуклеозидные/ нуклеотидные ингибиторы (AZT (зидовудин, Ретровир), ddI (диданозин, Видекс), ЗТС

(ламивудин, Эпивир), d4T (ставудин, Зерит), абакавир (Зиаген), FTC (эмтрицитабин, Эмтрива), тенофовир (Виреад), эфавиренц (Сустива) и невирапин (Вирамун)), ингибиторы слияния T20 (энфувиртид, Фузеон), ингибиторы интегразы (МК-0518 и GS-9137), и ингибиторы созревания (РА-457 (Бевирилат)). В качестве другого примера совместно с соединением согласно настоящему описанию могут быть введены одна или более добавок, таких как витамины С, Е или другие антиоксиданты.

В некоторых аспектах соединения согласно настоящему описанию могут быть введены в комбинации с известными терапевтическими агентами для терапии рака. Например, указанные соединения могут быть введены в комбинации с паклитакселом (коммерчески доступным как Таксол, Bristol-Myers Squibb), доксорубицином (также известным под торговым наименованием Адриамицин), винкристином (известным под торговыми наименованиями Онковин, Винкасар ПЭС и Винкрес), актиномицином D, алтретамином, аспарагиназой, блеомицином, бусульфаном, кабазитакселом, капецитабином, карбоплатином, кармустином, хлорамбуцилом, цисплатином, циклофосфамидом, цитарабином, дакарбазином, даунорубицином, доцетакселом, эпирубицином, этопозидом, флударабином, фторурацилом, гемцитабином, гидроксимочевинной, идарубицином, ифосфамидом, иринотеканом, ломустином, мелфаланом, меркаптопурином, метотрексатом, митомицином, митозантроном, оксалиплатином, прокарбазином, стероидами, стрептозоцином, таксотером, темозоломидом, тиогуанином, тиотепой, томудексом, топотеканом, треосульфаном, UFT (урацил-тегуфуром), винбластином, виндезином, агентами, нацеленными на иммунные модуляторы, такими как PD-1, PDL-1 и IDO1, например, ниволумабом, пембролизумабом, MPDL3280A и MEDI4736; агентами, нацеленными на восстановление дефицита ДНК, например олапарибом; агентами, нацеленными на рецепторные тирозинкиназы, такими как EGFR, ERBB2, c-MET, VEGFR2 и IGFR1, например, эрлотинибом, нецитумумабом, тразтузамабом, пертузамабом, лапатинибом, кризотинибом, кабозантинибом, онартуамабом, рамуцирумабом или бевацизумабом; агентами, нацеленными на рецепторы гормонов, такие как рецепторов андрогенов и эстрогенов, например, энзалутамидом, абиратероном или тамоксифеном; агентами, нацеленными на MAP-киназы или пути PI3K-AKT, например, кобиметинибом, вемурафенибом и эверолимусом; блокаторами путей Her2 (ErbB2), такими как лапатиниб, трастузумаб и Кадизла (Kadyzla); блокаторами mTOR, такими как ралапоги (ralapogs) (например, сиролимус); ингибиторами mTORC1/mTORC1; блокаторами ангиогенеза или блокаторами пути VEGFR, такими как авастин, нексавар или сутент; модуляторами ароматазы, такими как экземтезан или фемора; модуляторами сигнала андрогенов, такими как энзалутамид, бикалутамидом; и блокаторами B-RAF, такими как Тафинлар или Зелбораф, или т.п.

Способы лечения, включающие введение комбинаций соединения согласно настоящему описанию (ингибитора пути синтеза жирных кислот, например, ингибитора экспрессии гена FASN или активности белка FASN) с одним или более других терапевтических агентов, могут включать различные мольные отношения указанных двух терапевтических агентов. Например, могут быть использованы мольные отношения ингибитора пути синтеза жирных кислот, например, ингибитора экспрессии гена FASN или активности белка FASN, к другому терапевтическому агенту, составляющие от примерно 99:1 до примерно 1:99. В некоторых подтипах указанных аспектов диапазон мольных отношений ингибитора пути синтеза жирных кислот, например ингибитора экспрессии гена FASN или активности белка FASN, к другому терапевтическому агенту выбран из диапазонов от примерно 80:20 до примерно 20:80; от примерно 75:25 до

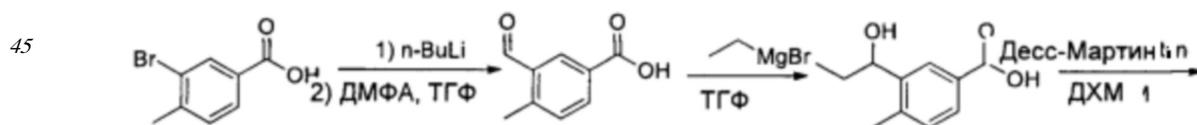
примерно 25:75, от примерно 70:30 до примерно 30:70, от примерно 66:33 до примерно 33:66, от примерно 60:40 до примерно 40:60; примерно 50:50 и от примерно 90:10 до примерно 10:90. В других аспектах мольное отношение ингибитора пути синтеза жирных кислот, например ингибитора экспрессии гена FASN или активности белка FASN, к другому терапевтическому агенту может составлять примерно 1:9, а в другом аспекте может составлять примерно 1:1. Указанные два терапевтические агенты могут быть приготовлены совместно в составе одной и той же лекарственной формы, например в одном креме, суппозитории, таблетке, капсуле или пакетике порошка для растворения в напитке, или каждый терапевтический агент может быть приготовлен в виде отдельных лекарственных форм, например, с получением двух кремов, суппозиторий, таблеток, двух капсул, таблетки и жидкости для растворения таблетки, аэрозольного спрея, пакетика порошка и жидкости для растворения порошка и т.д.

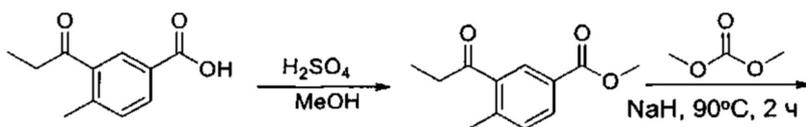
## ПРИМЕРЫ

### ПРИМЕР 1

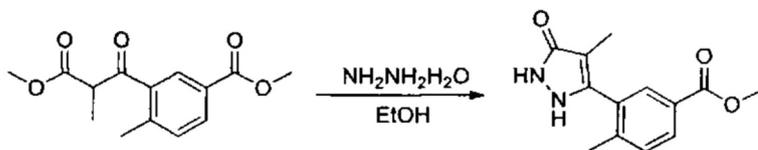
Синтез соединений согласно настоящему описанию Общие сведения: Все описанные реакции и манипуляции осуществляли в хорошо вентилируемых вытяжных шкафах. Операции и реакции, проводимые при повышенном или пониженном давлении, проводили за взрывозащитными щитами. Сокращения: ACN - ацетонитрил; AcOH - уксусная кислота; AIBN - азобисизобутиронитрил; BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O - бор диэтилэфират трифторид; (Boc)<sub>2</sub>O - ди-трет-бутилдикарбонат; BuLi - бутиллитий; CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол; DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДХЭ - 1,2-дихлорэтан; ДХМ - дихлорметан или метиленхлорид; DIEA - N,N-диизопропилэтиламин; DMA - N,N-диметилацетамид; DMAP - 4-диметиламинопиридин; DME - 1,2-диметоксиэтан; DMEDA - N,N'-диметилэтилендиамин; ДМФА - N,N-диметилформамид; ДМСО - диметилсульфоксид; DPPP - 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан; EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид; EtOAc - этилацетат; EtOH - этанол; HATU - 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат; HBTU - O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния гексафторфосфат; HMPA - гексаметилфосфорамид; HOAc - уксусная кислота; НОВТ - 1-гидроксibenзотриазол; LDA - диизопропиламин лития; m-CPBA - 3-хлорпербензойная кислота; MeOH - метанол; MsCl - метансульфонилхлорид; MsOH - метансульфоновая кислота; NaHMDS - гексаметилдисилазан натрия; NBS - N-бромсукцинимид; NCS - N-хлорсукцинимид; NIS - N-иодсукцинимид; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II); PE - петролейный эфир; PPA - полифосфорная кислота; PTAT - фенилтриметиламмония трибромид; PTSA - p-толуолсульфоновая кислота; Py - пиридин; Pуг - пиридин; TBAF - тетрабутиламмония фторид; ТЭА - триэтиламин; ТФУ - трифторуксусная кислота; АТФУ - ангидрид трифторуксусной кислоты; ТГФ - тетрагидрофуран; TMSCl - хлортриметилсилан; TMSCN - триметилсилилцианид; TsOH - p-толуолсульфоновая кислота.

Синтез монометилового сложноэфирного промежуточного соединения





5



10

Стадия 1. В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 3000 мл, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, вносили раствор 3-бром-4-метилбензойной кислоты (100 г, 465 ммоль, 1,00 эквив.) в тетрагидрофуране (1500 мл). К полученной смеси по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ) (411 мл, 1023 ммоль, 2,20 эквив.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин. К полученной реакционной смеси добавляли *N,N'*-диметилформаид (101 г, 1,38 моль, 3,00 эквив.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$  в бане с жидким азотом, а затем гасили 1000 мл воды. Водные слои промывали 1000 мл этилацетата, и доводили значение pH раствора до 3-4 при помощи 6 н. хлорида водорода. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования и сушили в печи. В результате получали 45 г (59%) 3-формил-4-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

20

Стадия 2. В круглодонную колбу вместимостью 2000 мл, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 3-формил-4-метилбензойной кислоты (40 г, 243,67 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (1000 мл). К полученной смеси по каплям добавляли бром(этил)магний (244 мл, 3 н. в эфире, 3,00 эквив.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2-3 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ , а затем гасили 500 мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас.). Доводили значение pH раствора до 4-5 при помощи хлорида водорода (6 моль/л). Водную фазу подвергали экстракции посредством  $2 \times 500$  мл этилацетата, и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 50 г (неочищенной) 3-(1-гидроксипропил)-4-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

25

30

Стадия 3. В круглодонную колбу вместимостью 2000 мл вносили раствор 3-(1-гидроксипропил)-4-метилбензойной кислоты (50 г (неочищенной), 1,00 эквив.) в дихлорметане (1000 мл) и реактив Десса-Мартина (131 г, 309,28 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ , а затем гасили 500 мл 2М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (водн.). Полученное твердое вещество отфильтровывали, водную фазу подвергали экстракции посредством  $2 \times 500$  мл этилацетата и концентрировали под вакуумом. В результате получали 45 г (неочищенной) 4-метил-3-пропаноилбензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

35

40

Стадия 4. В круглодонную колбу вместимостью 2000 мл, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, вносили раствор 4-метил-3-пропаноилбензойной кислоты (45 г (неочищенной), 1,00 эквив.) в метаноле (1000 мл). К указанной смеси по каплям добавляли серную кислоту (45,9 г, 468,4 ммоль, 2,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при  $80^{\circ}\text{C}$  в масляной бане, а затем концентрировали под вакуумом. Реакцию гасили посредством 500 мл смеси вода/лед. Водную фазу подвергали экстракции посредством  $2 \times 500$  мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали  $1 \times 200$  мл бикарбоната натрия (нас.),  $2 \times 200$

45

мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1/50). В результате получали 22 г (46%) метил-4-метил-3-пропаноилбензоата в виде

5 светло-желтого твердого вещества.

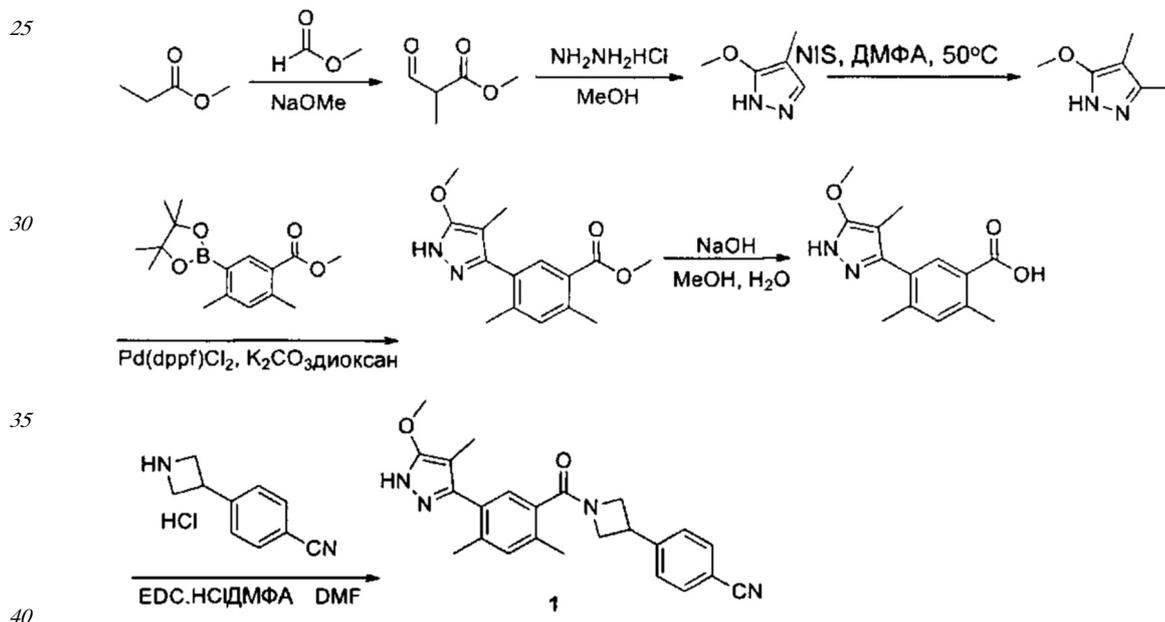
Стадия 5. К раствору метил-4-метил-3-пропаноилбензоата (5,0 г, 24,24 ммоль, 1,00 эквив.) в диметилкарбонате (70 мл) по частям добавляли гидрид натрия (60%) (1,5 г, 62,50 ммоль, 1,50 эквив.) при 0°C, и проводили перемешивание в течение 2,0 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученную реакцию смесь затем гасили 50 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас.) и

10 подвергали экстракции посредством 3×100 мл этилацетата. Полученную органическую фазу промывали 2×100 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали под вакуумом с получением 6,8 г (неочищенного) метил-3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)-4-метилбензоата в виде масла желтого

15 Стадия 6. К раствору метил-3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)-4-метилбензоата (3,3 г, 12,49 ммоль, 1,00 эквив.) в этаноле (30 мл) добавляли NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (98%) (1,33 г, 26,66 ммоль, 2,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4,0 ч при нагревании с обратным холодильником, а затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с

20 использованием в качестве элюента смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50/1-40/1) с получением 1,8 г (59%) метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата в виде светло-желтого твердого вещества.

#### Синтез соединения 1



Стадия 1. К раствору метилпропаноата (30 г, 340,50 ммоль, 1,00 эквив.) в метилформиате (60 мл) добавляли метоксинатрий (22,1 г, 409,08 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученный остаток

45 наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси EtOAc:MeOH (10:1) с получением 3 г (8%) метил-2-метил-3-оксопропаноата в виде масла желтого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-2-метил-3-оксопропаноата (5 г, 43,06 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли гидразина гидрохлорид (3,52 г, 51,38 ммоль, 1,20 эквив.).

Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C, а затем концентрировали под вакуумом. Доводили значение pH раствора до 8 при помощи 10% бикарбоната натрия (водн.). Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 3×30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением 1,56 г (32%) 3-метокси-4-метил-1H-пиразола в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. К раствору 5-метокси-4-метил-1H-пиразола (1,56 г, 13,91 ммоль, 1,00 эквив.) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли NIS (3,76 г, 16,71 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C, а затем гасили 10 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:8) с получением 1,54 г (47%) 3-иод-5-метокси-4-метил-1H-пиразола в виде твердого вещества желтого цвета.

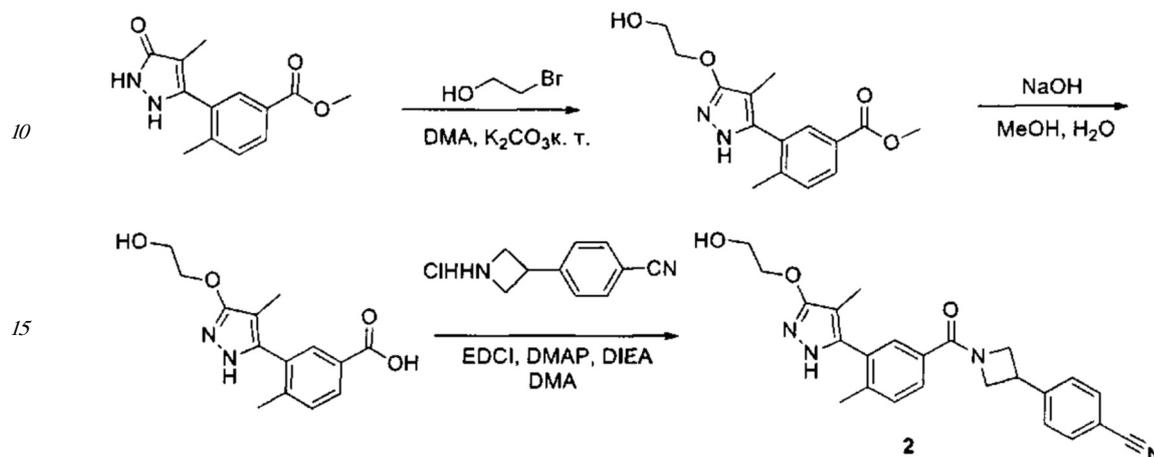
Стадия 4. К раствору метил-2,4-диметил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,25 г, 7,75 ммоль, 1,00 эквив.) в диоксане (25 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (530 мг, 0,10 эквив.), 3-иод-5-метокси-4-метил-1H-пиразол (1,54 г, 6,47 ммоль, 1,20 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 моль/л) (16,2 мл, 5,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота, а затем гасили 10 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×40 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением 1,8 г (85%) метил-5-(3-метокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-диметилбензоата в виде масла коричневого цвета.

Стадия 5. К раствору метил-5-(3-метокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-диметилбензоата (1,8 г, 6,56 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (20 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (1,31 г, 32,75 ммоль, 5,00 эквив.) в воде (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и доводили значение pH раствора до 5 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 1,2 г (70%) 5-(3-метокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-диметилбензойной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 6. К раствору 5-(3-метокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-диметилбензойной кислоты (500 мг, 1,92 ммоль, 1,00 эквив.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли EDC·HCl (738,5 мг, 3,85 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (469,2 мг, 3,84 ммоль, 2,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (447,7 мг, 2,30 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, а затем гасили 10 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента этилацетата с получением 237,3 мг (31%) 4-(1-[[5-(3-метокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-диметилфенил]карбонил]азетидин-3-ил)бензонитрила (Соединения

1) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z):  $[M+H]^+$  401. Н-ЯМР: (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$  7,768-7,748 (2H, m), 7,592-7,572 (2H, m), 7,300 (1H, s), 7,228 (1H, s), 4,661-4,616 (1H, m), 4,495-4,439 (1H, m), 4,250-4,210 (1H, m), 4,133-4,031 (2H, m), 3,933 (3H, s), 2,444 (3H, s), 2,244 (3H, s), 1,793 (3H, s).

Синтез соединения 2



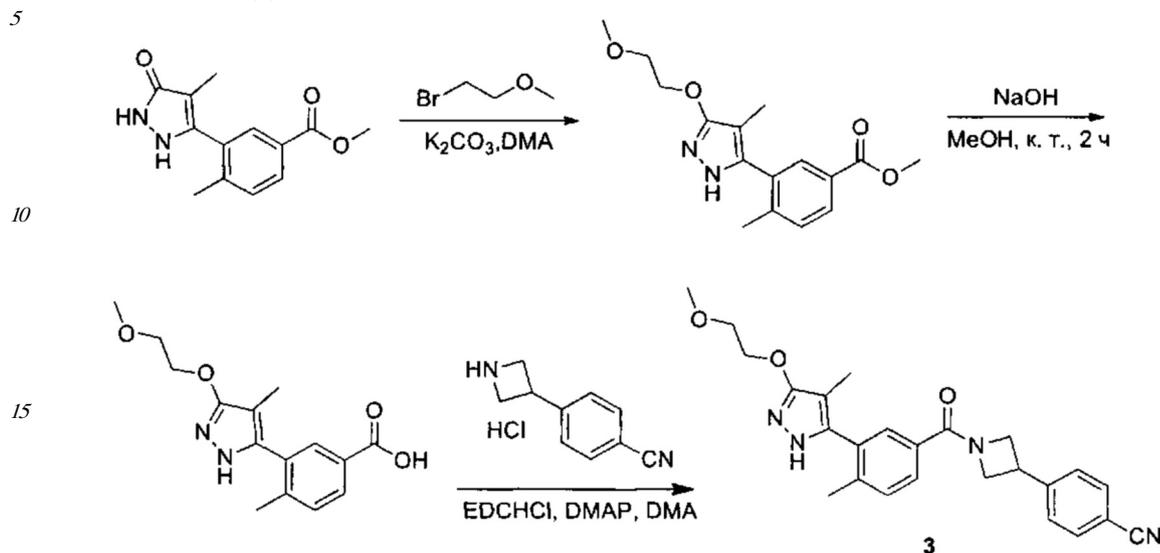
Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил)бензоата (40 г, 163 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (800 мл) добавляли карбонат калия (112 г, 813 ммоль, 5,00 эквив.) и 2-бромэтан-1-ол (141 г, 1138 ммоль, 7,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C, затем разбавляли 1000 мл H<sub>2</sub>O. Водную фазу подвергали экстракции посредством 5×1000 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×1000 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:1) с получением 30 г (64%) метил-3-(3-(2-гидроксиэтоксид)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-3-(3-(2-гидроксиэтоксид)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата (30 г, 103 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (500 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (41 г, 1025 ммоль, 10,0 эквив.) в воде (300 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и доводили значение pH раствора до 4-5 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 20 г (71%) 3-(3-(2-гидроксиэтоксид)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору 3-(3-(2-гидроксиэтоксид)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты (20,0 г, 72,5 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (500 мл) добавляли EDCI (16,7 г, 87,0 ммоль, 1,20 эквив.), 4-диметиламинопиридин (1,77 г, 14,5 ммоль, 0,20 эквив.), DIEA (23,4 г, 181 ммоль, 2,50 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (15,5 г, 79,7 ммоль, 1,10 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 500 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор подвергали экстракции посредством 3×500 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×500 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас), 2×500 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с

использованием в качестве элюента смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50/1-30/1) с получением 21,0 г (67%) 4-(1-(3-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензоил)азетидин-3-ил)бензонитрила (Соединения 2) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез соединения 3



Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил)бензоата (300,0 мг, 1,22 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (841,5 мг, 6,10 ммоль, 5 эквив.) и 1-бром-2-метоксиэтан (1,178 г, 8,54 ммоль, 7 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и подвергали экстракции посредством  $3 \times 50$  мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка Sunfire Prep C18 OBD,  $19 \times 150$  мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и ACN (30,0% ACN, повышение до 65,0% в течение 8 мин, до 95,0% в течение 1 мин, понижение до 30,0% в течение 1 мин); детектор: Waters2489, 254&220 нм. В результате получали 130,0 мг (35%) метил-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата (130,0 мг, 0,43 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (5 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (171,0 мг, 4,28 ммоль, 10,00 эквив.) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и доводили значение pH полученного раствора до 5 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 105,0 мг (85%) 3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты (100,0 мг, 0,34 ммоль, 1,00 эквив.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (80,3 мг, 0,41 ммоль, 1,20 эквив.), EDCI (132,4 мг, 0,69 ммоль, 2,00 эквив.) и 4-диметиламинопиридин (84,1 мг, 0,69 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и подвергали экстракции посредством  $3 \times 50$  мл этилацетата, затем органические слои объединяли,

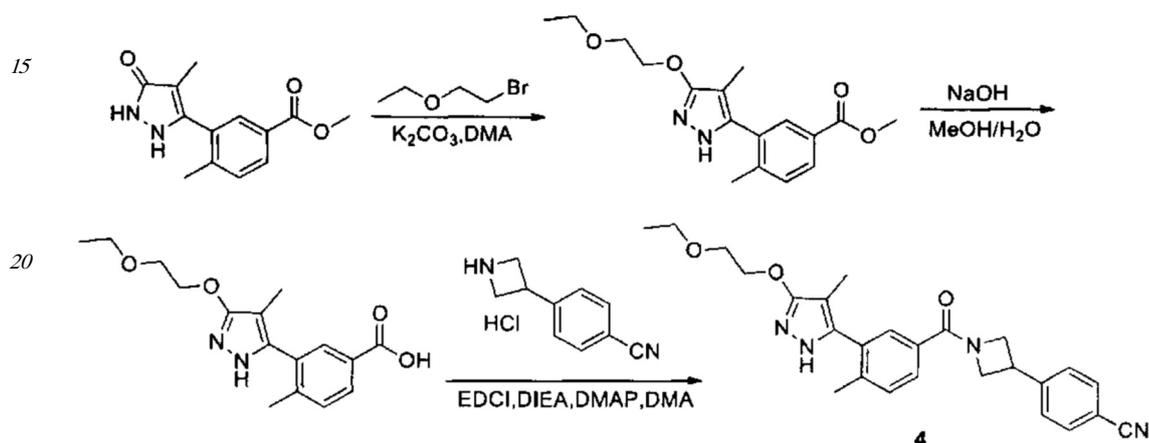
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

Полученный неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ACN (35,0% ACN,

5 повышение до 65,0% в течение 8 мин, повышение до 95,0% в течение 1 мин, понижение до 35,0% в течение 1 мин); детектор: Waters2489, 254&220 nm. В результате получали 102,1 мг (69%) 4-[1-([3-[1-(2-метоксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-4-метилфенил]карбонил)азетидин-3-ил]бензонитрила (Соединения 3) в виде твердого

10 вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 431. Н-ЯМР: (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,64 - 7,56 (3H, m), 7,49-7,45 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=8,1Гц), 4,75-4,68 (2H, m), 4,55-4,49 (1H, m), 4,36-3,92 (5H, m), 3,82-3,56 (2H, m), 3,20 (3H, m), 2,18 (3H, s), 1,70 (3H, s).

Синтез соединения 4



Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (600 мг, 2,44 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (20 мл) добавляли 1-бром-2-этоксипропан (2,60 г, 17,1 ммоль, 7 эквив.) и карбонат калия (1,68 г, 12,2 ммоль, 5 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C, а затем разбавляли 50 мл

30 H<sub>2</sub>O. Полученный водный раствор подвергали экстракции посредством 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

Полученный неочищенный продукт (600 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 19\*150

35 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода с 0,05% ТФУ и ACN (35,0% ACN, повышение до 75,0% в течение 9 мин, повышение до 95,0% в течение 1 мин, понижение до 35,0% в течение 1 мин); детектор: Waters2489, 254&220 нм. В результате получали 320 мг (41%) метил-3-(3-(2-этоксипропан)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата в виде твердого

40 вещества белого цвета.

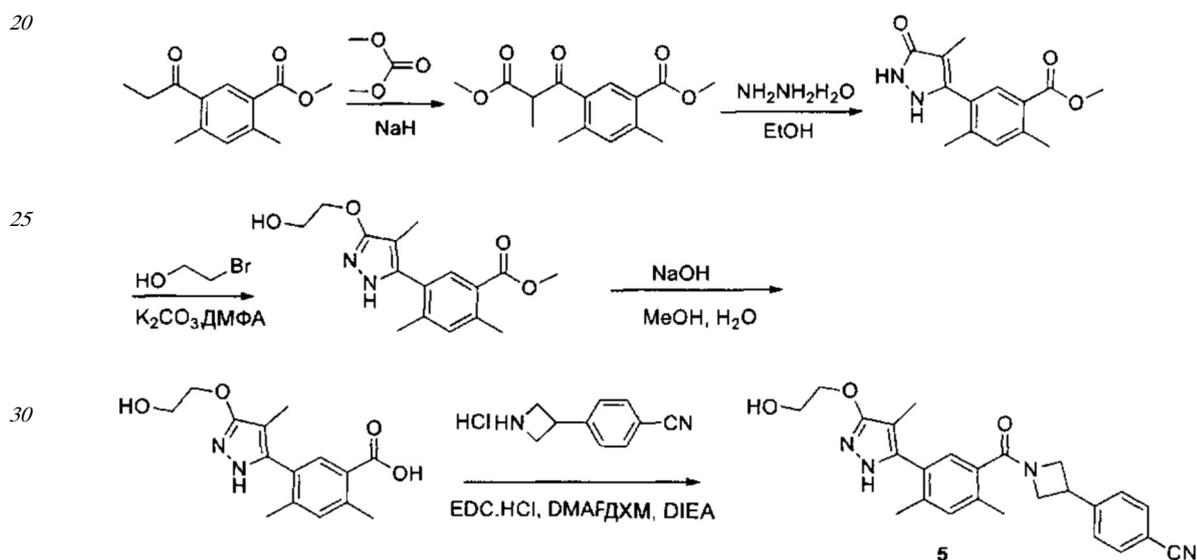
Стадия 2. К раствору метил-3-(3-(2-этоксипропан)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата (350 мг, 1,10 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (440 мг, 11,00 ммоль, 10,00 эквив.) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2,0 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под

45 вакуумом, и доводили значение pH раствора до 5,0 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 300 мг (90%) 3-(3-(2-этоксипропан)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 3-(3-(2-этоксипропан)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-

метилбензойной кислоты (200 мг, 0,66 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (253 мг, 1,32 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0,10 ммоль, 0,15 эквив.), DIEA (254 мг, 1,97 ммоль, 3,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (153 мг, 0,79 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C, а затем гасили 30 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас). Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ACN (25,0% ACN, повышение до 75,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 142,1 мг (49%) 4-(1-(3-(3-(2-этоксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензоил)азетидин-3-ил)бензонитрила (Соединения 4) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 445. Н-ЯМР: (300 Гц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,74 (2H, m), 7,76 (1H, d, 1=8,4 Гц), 7,75 (3H, m), 7,74 (1H, d, T=8,1 Гц), 4,83 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,33 (1H, m), 4,23 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,24 (3H, t).

#### Синтез соединения 5



Стадия 1. К раствору метил-2,4-диметил-5-пропаноилбензоата (400 мг, 1,82 ммоль, 1,00 эквив.) в диметилкарбонате (5 мл) порциями добавляли гидрид натрия (290 мг, 7,25 ммоль, 4,00 эквив., 60%) при 0-5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C, а затем гасили 2 мл воды. Полученный раствор разбавляли 20 мл этилацетата, затем промывали 2×10 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 400 мг (неочищенного) метил 5-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)-2,4-диметилбензоата в виде масла коричневого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-5-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)-2,4-диметилбензоата (1 г, 3,59 ммоль, 1,00 эквив.) в этаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (720 мг, 14,38 ммоль, 4,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в масляной бане. После удаления некоторого количества растворителя осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования с получением 700 мг (75%) метил-2,4-диметил-5-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата

в виде твердого вещества желтого цвета.

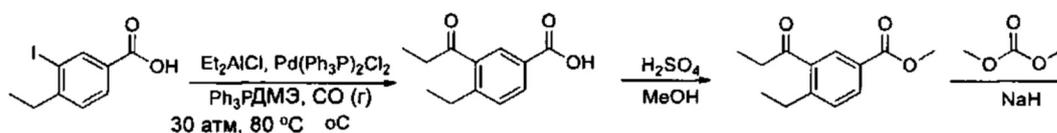
Стадия 3. К раствору метил-2,4-диметил-5-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (700 мг, 2,69 ммоль, 1,00 эквив.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат калия (483 мг, 3,49 ммоль, 1,30 эквив.) и 2-бромэтан-1-ол (434 мг, 3,47 ммоль, 1,30 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли 50 мл ЭА и промывали 3×20 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1) с получением 300 мг (неочищенного) продукта. Полученный неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ACN (20,0% ACN, повышение до 61,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 130 мг (16%) метил 5-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-2,4-диметилбензоата в виде твердого вещества белого цвета.

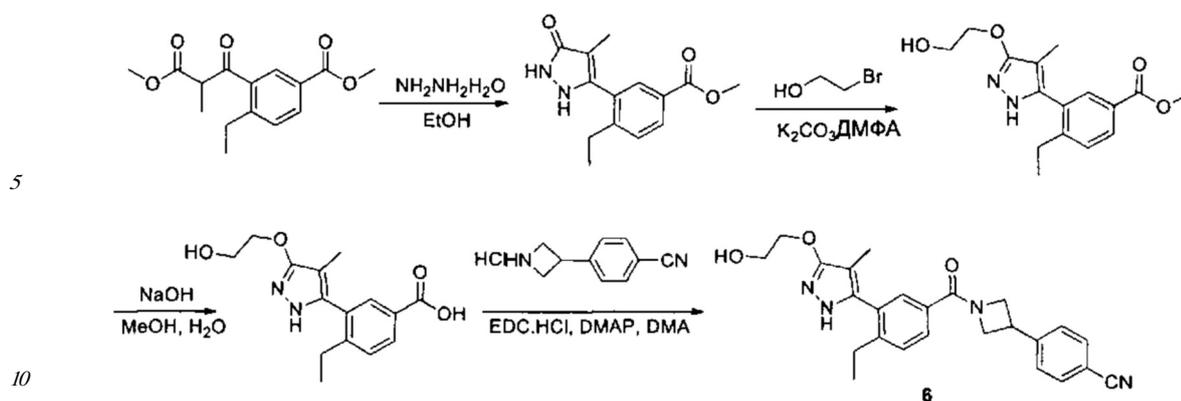
Стадия 4. К раствору метил-5-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-2,4-диметилбензоата (120 мг, 0,39 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (6 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (47 мг, 1,18 ммоль, 3,00 эквив.) в воде (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C, а затем концентрировали под вакуумом. Доводили значение pH раствора до 3-4 при помощи хлорида водорода (6 моль/л). Полученный раствор подвергали экстракции посредством 20 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 100 мг (87%) 5-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-2,4-диметилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5. В круглодонную колбу вместимостью 100 мл вносили 5-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-2,4-диметилбензойную кислоту (114 мг, 0,39 ммоль, 1,00 эквив.) в дихлорметане (10 мл). Далее к реакционной смеси добавляли EDCI (149 мг, 1,01 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (96 мг, 0,79 ммоль, 2,00 эквив.), DIEA (152 мг, 1,18 ммоль, 3,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (92 мг, 0,47 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 2×10 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью дихлорметан/метанол (20:1). В результате получали 100 мг (59%) 4-[1-([5-[1-(2-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]-2,4-диметилфенил]карбонил)азетидин-3-ил]бензонитрила (Соединения 5) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z); [M+H]<sup>+</sup> 431. Н-ЯМР: (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): 7,768-7,740 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,591-7,563 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,295-7,225 (2H, d, J=21), 4,664-4,603 (1H, m), 4,499-4,424 (1H, m), 4,283-4,196 (3H, m), 4,112-4,011 (2H, m), 3,911-3,879 (2H, t), 2,438 (3H, s), 2,239 (3H, s), 1,825 (3H, s).

Синтез соединения 6

45





Стадия 1. В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, вносили 4-этил-3-иодбензойной кислоты (10 г, 36,22 ммоль, 1,00 эквив.), диметилловый эфир этиленгликоля (130 мл), PPh<sub>3</sub> (1,97 г, 7,51 ммоль, 0,20 эквив.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,29 г, 7,54 ммоль, 0,20 эквив.). После этого по каплям добавляли Et<sub>2</sub>AlCl (2 моль/л в толуоле) (56,5 мл, 113 ммоль, 3,00 эквив.) при 0°C. Температуру постепенно повышали до комнатной. Далее раствор переносили в реактор вместимостью 250 мл, работающий под давлением. В указанный раствор вводили СО (газ) (40 атм). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере монооксида углерода. Полученную реакционную смесь затем гасили 150 мл воды. Полученные твердые вещества удаляли путем фильтрования, и полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Доводили значение рН раствора до 2-3 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×60 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×60 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:6) с получением 4,6 г (62%) 4-этил-3-пропаноилбензойной кислоты в виде масла красного цвета.

Стадия 2. К раствору 4-этил-3-пропаноилбензойной кислоты (7,6 г, 36,85 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (80 мл) по каплям добавляли серную кислоту (7,23 г, 73,72 ммоль, 2,00 эквив.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C, а затем концентрировали под вакуумом. Реакцию гасили 100 мл смеси вода/лед. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×30 мл бикарбонатом натрия (нас. ) и 1×30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:250) с получением 6,17 г (76%) метил 4-этил-3-пропаноилбензоата в виде масла коричневого цвета.

Стадия 3. К раствору метил-4-этил-3-пропаноилбензоата (6,12 г, 27,78 ммоль, 1,00 эквив.) в диметилкарбонате (70 мл) по частям добавляли гидрид натрия (4,49 г, 112,25 ммоль, 4,00 эквив., 60%) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C, а затем гасили 70 мл смеси вода/лед. Водную фазу подвергали экстракции посредством 2×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир

(1:25) с получением 3,4 г (44%) метил-4-этил-3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)бензоата в виде масла желтого цвета.

Стадия 4. К раствору метил-4-этил-3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропаноил)бензоата (700 мг, 2,52 ммоль, 1,00 эквив.) в этаноле (8 мл) добавляли  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (504 мг, 10,08 ммоль, 4,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C, а затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (4:1) с получением 314 мг (48%) метил-4-этил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата в виде твердого вещества желтого цвета.

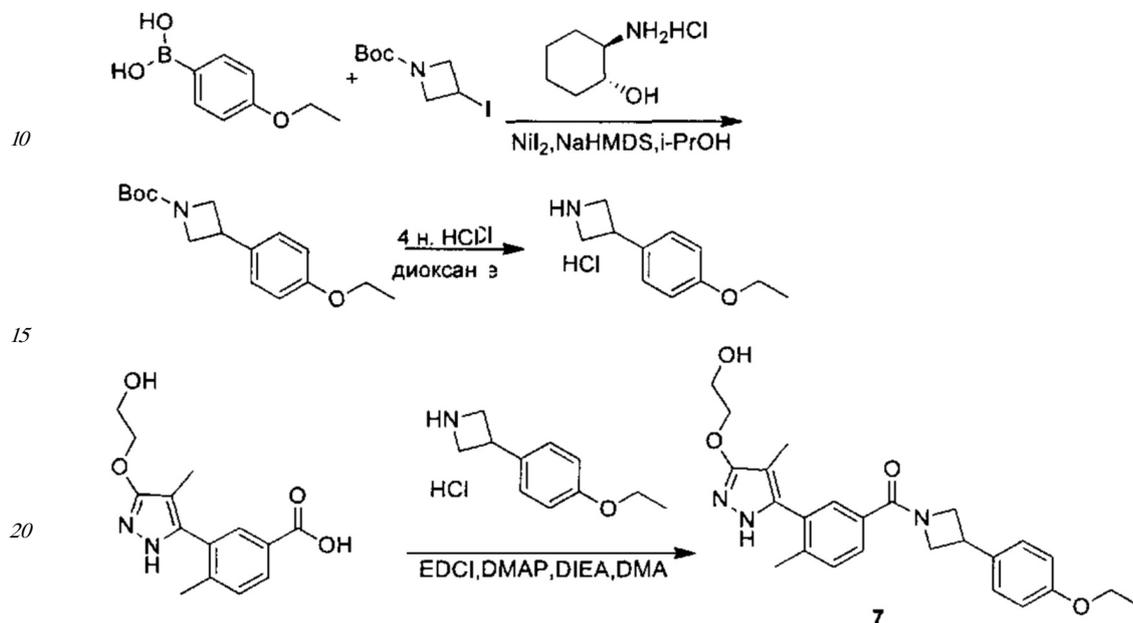
Стадия 5. К раствору метил-4-этил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (314 мг, 1,21 ммоль, 1,00 эквив.) в N,N-диметилформамиде (5 г, 68,41 ммоль, 56,71 эквив.) добавляли карбонат калия (217 мг, 1,57 ммоль, 1,30 эквив.) и 2-бромэтан-1-ол (225 мг, 1,80 ммоль, 1,50 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли 30 мл этилацетата. Органический слой промывали 1×10 мл воды и 2×10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (7:5). Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: (Prep-HPLC-020): колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и ACN (20,0% ACN, повышение до 63,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 40 мг (10%) метил-4-этил-3-[1-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]бензоата в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 6. К раствору метил-4-этил-3-[3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил]бензоата (70 мг, 0,23 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (1 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (37 мг, 0,93 ммоль, 4,00 эквив.) в воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 70°C, а затем концентрировали под вакуумом. Доводили значение pH раствора до 2 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 120 мг (неочищенной) 4-этил-3-[1-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]бензойной кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 7. В круглодонную колбу вместимостью 25 мл вносили 4-этил-3-[3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил]бензойную кислоту (170 мг, 0,59 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (3 мл). К полученной реакционной смеси добавляли EDC·HCl (225 мг, 1,17 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (143 мг, 1,17 ммоль, 2,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (227 мг, 1,17 ммоль, 2,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли 10 мл этилацетата. Органический слой промывали 2×10 мл воды и 1×10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: (Prep-HPLC-020): колонка: XBridge Prep Shield RP18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и ACN (20,0% ACN, повышение до 52,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 45,1 мг (18%) 4-[1-([4-этил-3-[3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил]фенил]карбонил)азетидин-3-ил]бензонитрила (Соединения б) в виде твердого вещества

белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z):  $[M+H]^+$  431. Н-ЯМР: (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm):  $\delta$  7,762-7,720 (3H, m), 7,608-7,485 (4H, m), 4,96-4,91 (1H, m), 4,665-4,605 (1H, t), 4,459 (1H, m), 4,287-4,193 (3H, m), 4,138-4,057 (1H, m), 3,909-3,877 (2H, t), 2,673-2,597 (2H, m), 1,815 (3H, s), 1,122-1,071 (3H, t).

Синтез соединения 7



Стадия 1. К раствору (4-этоксифенил)бороновая кислота (150 г, 903,71 ммоль, 2,00 эквив. ) в изопропанол (1,5 л) добавляли по каплям NiI<sub>2</sub> (14,1 г, 45,19 ммоль, 0,10 эквив.), (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола гидрохлорид (6,82 г, 44,98 ммоль, 0,10 эквив.) и NaHMDS (2M в ТГФ) (451,8 мл, 902,00 ммоль, 2,00 эквив.), затем добавляли трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилат (127,9 г, 451,77 ммоль, 1,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота и концентрировали под вакуумом, а затем разбавляли 1 л воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 2×1000 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×500 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20) с получением 48 г (38%) трет-бутил-3-(4-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета.

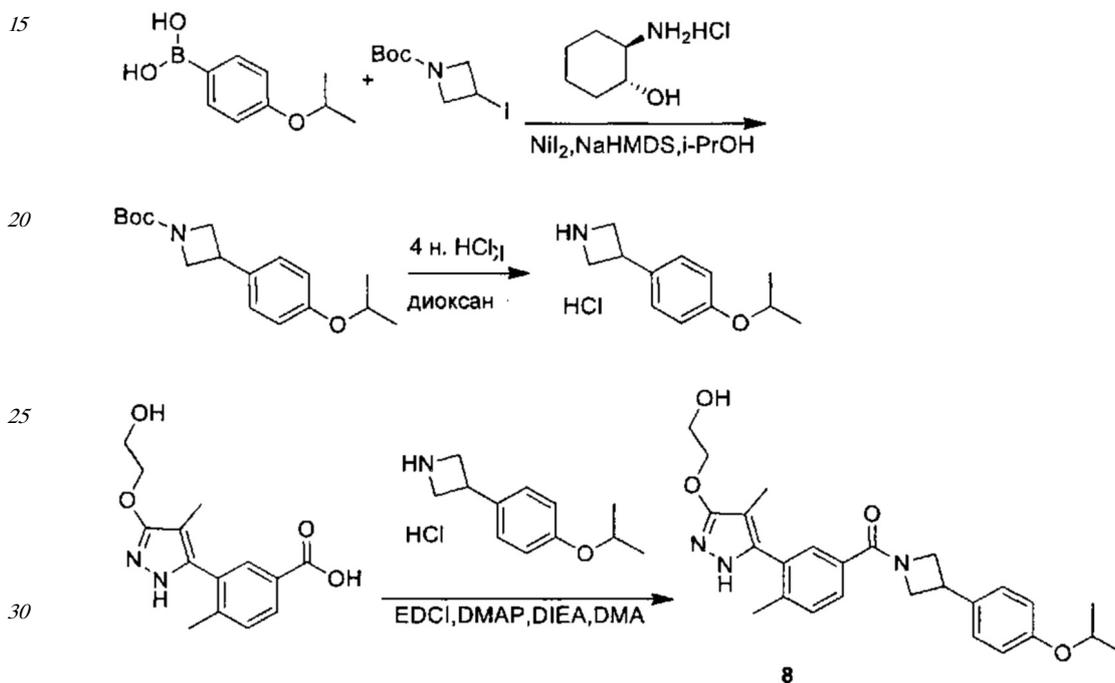
Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-(4-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (48 г, 173,06 ммоль, 1,00 эквив.) в диоксане (300 мл) добавляли 4 н. хлорид водорода (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C, а затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток промывали 1×500 мл смеси EtOAc/ACN (10:1) с получением 30 г (81%) 3-(4-этоксифенил)азетидина гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 3-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты (300 мг, 1,09 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (417 мг, 2,18 ммоль, 2,00 эквив.), DIEA (420 мг, 3,25 ммоль, 3,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (26 мг, 0,21 ммоль, 0,20 эквив.) и 3-(4-этоксифенил)азетидина гидрохлорид (278 мг, 1,30 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 40°C, а затем гасили 20 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас). Водную фазу подвергали

экстракции посредством 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

Полученный неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: Xbridge Prep Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 0,05% ТФУ и MeCN (33,0% MeCN, повышение до 46,0% в течение); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 68,6 мг (15%) (3-(4-этоксифенил)азетидин-1-ил)(3-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилфенил)метанона (Соединения 7) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 436. Н-ЯМР: (300 Гц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,69 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,44 (1H, d, 8,7 Гц), 7,31 (2H, m), 6,92 (2H, m), 4,87 (1H, m), 4,77 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,27 (2H, m), 4,17 (1H, m), 4,02 (2H, m), 3,55 (3H, m), 2,30 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,38 (3H, t).

Синтез соединения 8



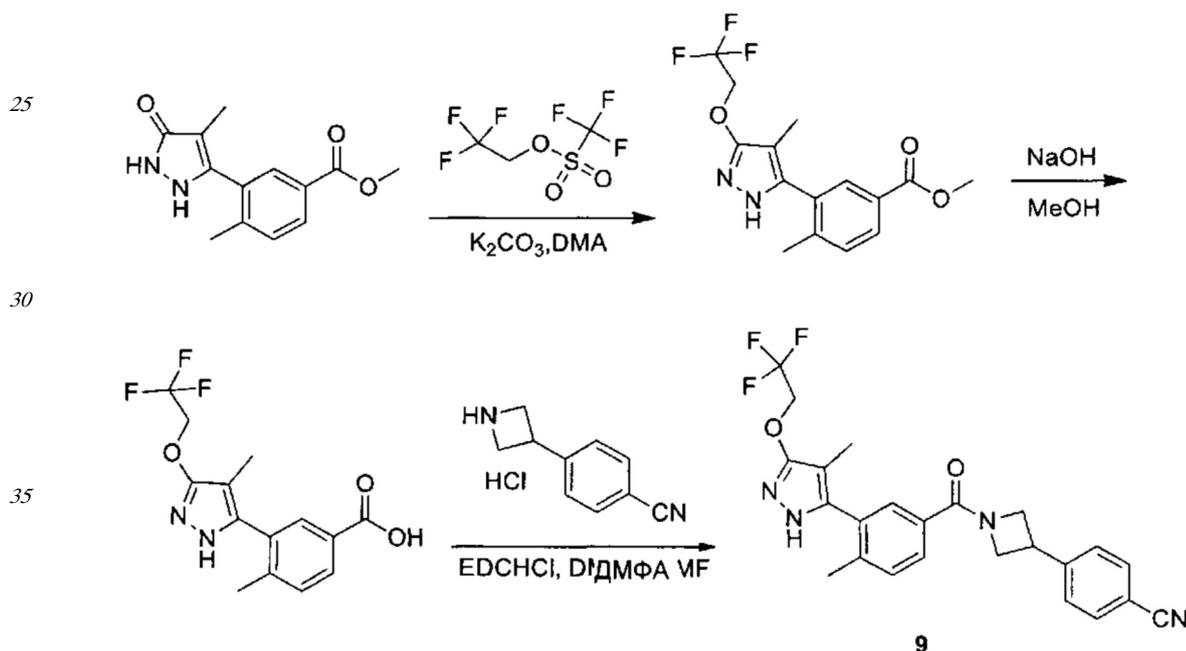
Стадия 1. К раствору [4-(пропан-2-илокси)фенил]бороновой кислоты (9,0 г, 50,00 ммоль, 2,00 эквив.) в изопропанол (150 мл) по каплям добавляли NiI<sub>2</sub> (1,6 г, 5,13 ммоль, 0,20 эквив.), (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола гидрохлорид (760 мг, 5,01 ммоль, 0,20 эквив.) и NaHMDS (2M в ТГФ) (25 мл, 50,00 ммоль, 2,00 эквив.), а затем добавляли трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилат (7,1 г, 25,08 ммоль, 1,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота, концентрировали под вакуумом, а затем разбавляли 100 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 2×100 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20) с получением 2 г (27%) трет-бутил-3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]азетидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,86 ммоль, 1,00 эквив.) в диоксане (10 мл) добавляли 4 н. хлорид водорода (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C, а затем

концентрировали под вакуумом. Полученный остаток промывали 1×50 мл EtOAc с получением 150 мг (77%) 3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]азетидина гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 3-[3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-метилбензойной кислоты (300 мг, 1,09 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (417 мг, 2,18 ммоль, 2,00 эквив.), DIEA (420 мг, 3,25 ммоль, 3,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (25 мг, 0,20 ммоль, 0,20 эквив.) и 3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]азетидина гидрохлорид (275 мг, 1,21 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, а затем гасили 30 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас). Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: XBridge Prep Shield RP18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и MeCN (37,0% MeCN, повышение до 52,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 104,8 мг (21%) 2-([4-метил-5-[2-метил-5-([3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]азетидин-1-ил]карбонил)фенил]-1H-пиразол-3-ил]окси)этан-1-ола (Соединения 8) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 450. Н-ЯМР: (300 Гц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,67 (1H, m), 7,56 (1H, d, T=8,4 Гц), 7,46 (1H, d, 8,1 Гц), 7,29 (2H, m), 6,91 (2H, m), 4,76 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,27 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,96 (3H, m), 2,29 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,31 (6H, d).

Синтез соединения 9



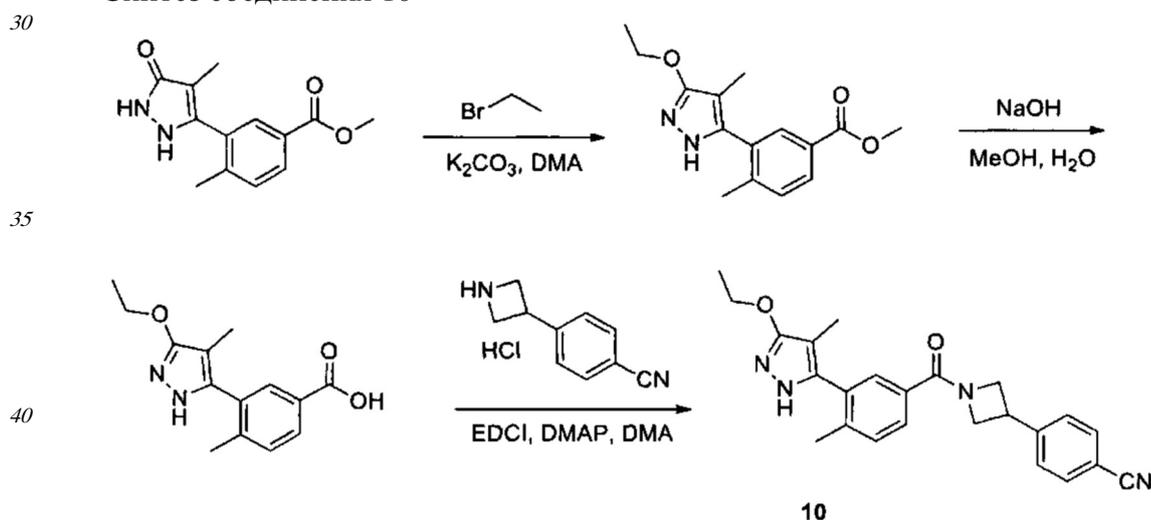
Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (500 мг, 2,03 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли карбонат калия (1,4 г, 10,13 ммоль, 5,00 эквив.), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (1,4 г, 6,03 ммоль, 3,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C, а затем разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O. Водную фазу подвергали экстракции посредством 4×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15) с получением 380 мг (57%) метил-4-метил-3-[4-

метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-1H-пиразол-5-ил]бензоата в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-4-метил-3-[4-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-1H-пиразол-5-ил]бензоата (300 мг, 0,91 ммоль, 1,00 эквив.) в MeOH (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (183 мг, 4,58 ммоль, 5,00 эквив.) в H<sub>2</sub>O (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, а затем концентрировали под вакуумом. Доводили значение pH раствора до 5 при помощи хлорида водорода (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 240 мг (84%) 4-метил-3-[4-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-1H-пиразол-5-ил]бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 4-метил-3-[4-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-1H-пиразол-5-ил]бензойной кислоты (250 мг, 0,80 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (305 мг, 1,59 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (15 мг, 0,12 ммоль, 0,15 эквив.), DIEA (308 мг, 2,38 ммоль, 3,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (185 мг, 0,95 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 2,5 ч при 25°C, а затем гасили 20 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас). Водную фазу подвергали экстракции посредством 4×20 мл этилацетата, объединенные органические слои промывали 1×20 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный продукт (300 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-020): колонка: XBridge Prep BEH130 C18, 19×100 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и MeCN (45,0% MeCN, повышение до 70,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 195,4 мг (54%) 4-[1-(4-метил-3-[4-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-1H-пиразол-5-ил]фенил)карбонил]азетидин-3-ил]бензонитрила (Соединения 9) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 455. Н-ЯМР: (300 Гц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,69 (3H, m), 7,56 (3H, d, J=8,1 Гц), 7,43 (1H, d, 8,1 Гц), 4,75 (4H, m), 4,18 (1H, m), 4,15 (2H, m), 2,25 (3H, m), 1,80 (3H, m).

Синтез соединения 10



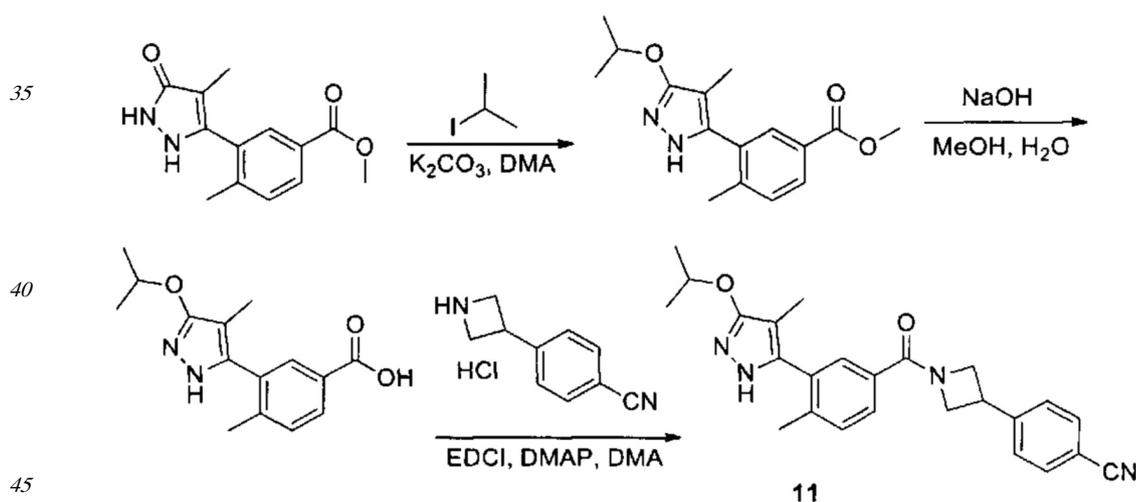
Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (500 мг, 2,03 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли карбонат калия (1,4 г, 10,13 ммоль, 5,00 эквив.) и бромэтан (2,0 г, 18,35 ммоль, 7,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 25°C, а затем гасили 20 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 5×50 мл этилацетата, и объединенные органические

слои промывали 2×100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:2) с получением 150 мг (27%) метил-3-(3-этокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата в виде масла желтого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-3-(3-этокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензоата (150 мг, 0,55 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (219 мг, 5,47 ммоль, 10,00 эквив.) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, а затем концентрировали под вакуумом. Доводили значение pH раствора до 5 хлористым водородом (2 моль/л). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 90 мг (63%) 3-(3-этокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 3-(3-этокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензойной кислоты (90 мг, 0,35 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (133 мг, 0,69 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (84,5 мг, 0,69 ммоль, 2,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (80,6 мг, 0,41 ммоль, 1,20 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 25°C, а затем гасили 20 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×30 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас.) и 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт (100 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-006): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ACN (39,0% ACN, повышение до 57,0%) в течение 8 мин; детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 81,5 мг (59%) 4-(1-[[3-(3-этокси-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилфенил]карбонил]азетидин-3-ил)бензонитрила (Соединения 10) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 401. Н-ЯМР: (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,79 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,60(3H, m), 7,46 (1H, d, J=8,1), 4,82 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,25 (3H, m), 4,10 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,40 (3H, m).

Синтез соединения 11



Стадия 1. К раствору метил-4-метил-3-(4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бензоата (500 мг, 2,03 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 10,06 ммоль, 5,00 эквив.) и 2-иодпропан (2,4 г, 14,12 ммоль, 7,00 эквив.). Полученный

раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C, затем гасили 20 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 5×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 2×100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на колонку с

5 силикагелем, и проводили элюирование с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:2) с получением 500 мг (85%) метил-4-метил-3-[4-метил-3-(пропан-2-илокси)-1H-пиразол-5-ил]бензоата в виде масла желтого цвета.

Стадия 2. К раствору метил-4-метил-3-[4-метил-3-(пропан-2-илокси)-1H-пиразол-5-ил]бензоата (300 мг, 1,04 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли раствор

10 гидроксида натрия (417 мг, 10,43 ммоль, 10,00 эквив.) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C, а затем концентрировали под вакуумом.

Доводили значение pH раствора до 5 с помощью хлорида водорода (2 моль/л).

Полученные твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате получали 200 мг (70%) 4-метил-3-[4-метил-3-(пропан-2-илокси)-1H-пиразол-5-ил]бензойной

15 кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. К раствору 4-метил-3-[4-метил-3-(пропан-2-илокси)-1H-пиразол-5-ил] бензойной кислоты (200 мг, 0,73 ммоль, 1,00 эквив.) в DMA (10 мл) добавляли EDCI (280,3 мг, 1,46 ммоль, 2,00 эквив.), 4-диметиламинопиридин (178,1 мг, 1,46 ммоль, 2,00 эквив.) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрила гидрохлорид (170 мг, 0,87 ммоль, 1,20 эквив.).

20 Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C, а затем гасили 30 мл воды. Водную фазу подвергали экстракции посредством 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали 1×100 мл NH<sub>4</sub>Cl (нас.) и 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

Полученный неочищенный продукт (200 мг) очищали посредством препаративной

25 ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-006): колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и ACN (43,0%

ACN, повышение до 59,0% в течение 8 мин); детектор: Waters 2489, 254&220 нм. В результате получали 147,2 мг (49%) 4-[1-([4-метил-3-[4-метил-3-(пропан-2-илокси)-1H-пиразол-5-ил]фенил]карбонил)азетидин-3-ил]бензонитрила (Соединения 11) в виде

30 твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 415. Н-ЯМР: (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 7,80 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,60 (3H, m), 7,45 (1H, d, J=7,8), 4,82 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,15 (1H, m) 2,30 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,35 (6H, m).

Дополнительные иллюстративные соединения

35 Следующие иллюстративные соединения, приведенные в ТАБЛИЦЕ 1, синтезировали согласно (i) вышеуказанным методикам, выбирая соответствующие исходные вещества, и (ii) известным методикам органического синтеза.

ТАБЛИЦА 1

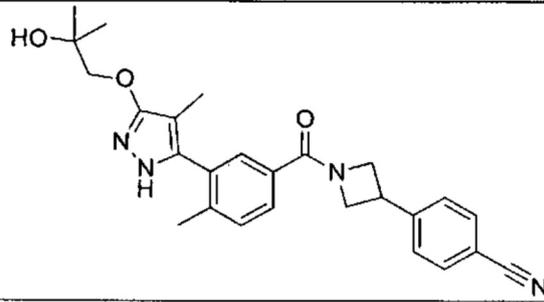
40

Соед.	Структура
-------	-----------

45

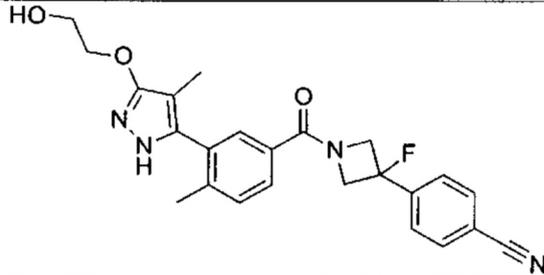
5

12



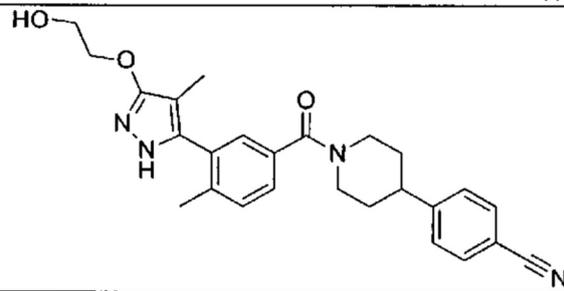
10

13



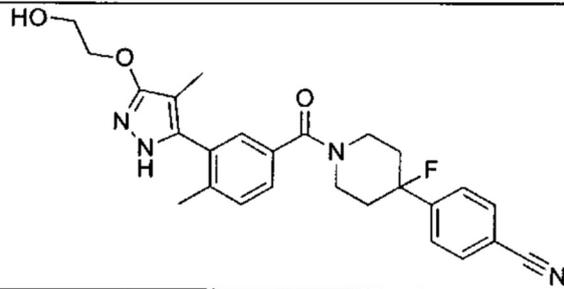
15

14



20

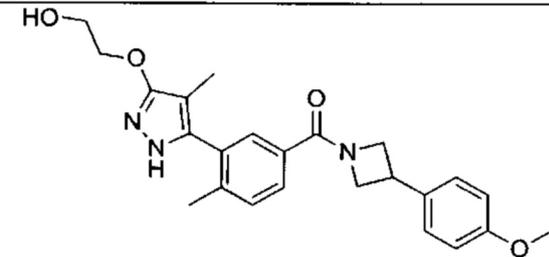
15



25

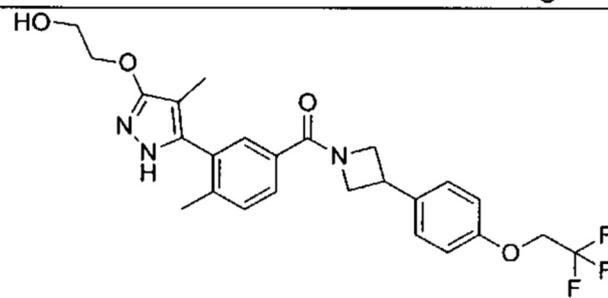
30

16



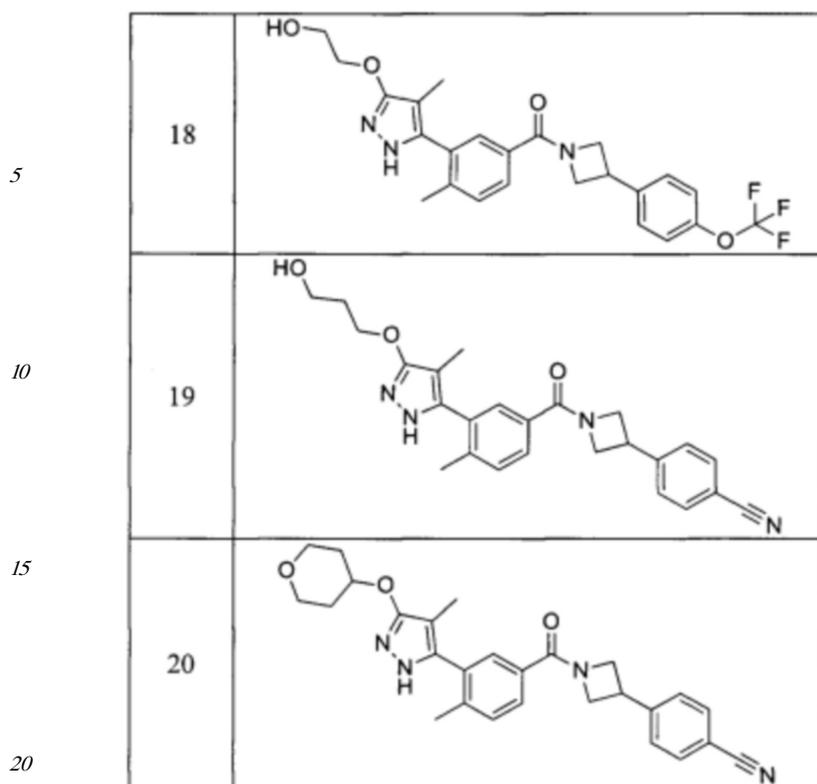
35

17



40

45



## ПРИМЕР 2

Активность соединения согласно настоящему описанию

Ингибирование FASN соединениями согласно настоящему описанию

25 Определение биохимической активности FASN: Фермент FASN выделяли из клеток SKBr3. SKBr3 представляет собой клеточную линию клеток рака груди человека с высокими уровнями экспрессии FASN. По оценкам, FASN включает примерно 25% цитозольных белков в указанной клеточной линии. Клетки SKBr3 гомогенизировали в гомогенизаторе Даунса, а затем центрифугировали в течение 15 минут при 4°C для  
30 удаления твердых частиц. В надосадочной жидкости определяли содержание белка, разбавляли ее до соответствующей концентрации и использовали для измерения активности FASN. Наличие FASN подтверждали методом вестерн-блоттинга. Аналогичный способ выделения FASN из клеток SKBr3 описан в источнике Teresa, P. et al. (Clin. Cancer Res. 2009; 15(24), 7608-7615).

35 Активность FASN в экстракте клеток SKBr3 определяли путем определения либо окисления НАДФН, либо количества тиолсодержащего кофермента (коА), высвобождающегося в процессе реакции под действием синтазы жирных кислот.

40 Краситель СРМ (7-диэтиламино-3-(4'-малеимидилфенил)-4-метилкумарин) содержит тиольную реакционную группу, которая усиливает флуоресценцию при реакции с сульфгидрильной группой коА. КоА представляет собой побочный продукт реакции под действием FASN, на каждую молекулу полученного пальмитата высвобождается 8 молекул коА. Реакция тиольной группы коА с СРМ приводит к флуоресценции при 405/530 нм.

45 Данные биохимической активности, представленные в ТАБЛИЦЕ 2, были получены путем измерения флуоресценции при высвобождении коА по методике, описанной в источнике Chung C.C. et al. (Assay и Drug Development Technologies, 2008, 6(3), 361-374). Вкратце, соединения анализировали в двух повторностях при 10 концентрациях с использованием серийной схемы 3-кратного разведения. Соединения разводили в

ДМСО, и конечная концентрация ДМСО в реакции анализа FASN составляла 2,5%. Для данного анализа фермент и соединение предварительно инкубировали при комнатной температуре (КТ) в течение 15 минут при встряхивании с частотой 510 об/мин. После предварительного инкубирования запускали реакцию путем добавления субстратной смеси (ацетил-коА, малонил-коА и НАДФН). Конечные концентрации субстратов составили 200 мкМ, 500 мкМ и 1 нМ, соответственно. Реакция с субстратами протекает при КТ в течение 15 минут при встряхивании, и в это время к анализируемой смеси добавляют СРМ при встряхивании в течение 20 минут при КТ. Далее измеряют активность соединения по флуоресценции при 405/530 нм.

Оценка ингибирования синтеза пальмитата: Клетки высевали в 96-луночные культуральные планшеты с плотностью 30000 клеток на лунку. Все инкубации проводили при 5% CO<sub>2</sub> и 37°C в инкубаторе тканевых культур. После инкубации в течение ночи среды удаляли из всех лунок и заменяли их средами, содержащими 1 мМ 13C2-ацетат и TVB-2640 в диапазоне концентраций (30 мкМ, 10 мкМ, 3 мкМ, 1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,1 мкМ, 0,03 мкМ, 0,01 мкМ, 0,003 мкМ, 0,001 мкМ, все получены в 0,5% ДМСО). Проводили все обработки в двух повторностях и инкубировали в течение 18 часов. После 18 часов инкубации среды, содержащие соединение и стабильно-меченый индикатор, удаляли, и клетки дважды промывали ледяным фосфатно-солевым буфером в модификации Дульбекко (DPBS). После промывки DPBS образцы омыляли 35 мкл 1 н. гидроксида натрия в течение 30 минут при 37°C. Образцам давали остыть до комнатной температуры, и затем их подкисляли 15 мкл 1 н. муравьиной кислоты и 50 мкл метанола. Образцы центрифугировали при 3000 × g при 4°C в течение 5 минут с образованием пеллетированного нерастворимого материала. После центрифугирования ко всем образцам добавляли 100 мкл гептадекановой кислоты, внутреннего стандарта, в метаноле до конечной концентрации 1 мкМ. Содержимое планшетов подвергали центрифугированию в течение дополнительных 5 минут при 3000 × g при 4°C. Надосадочную жидкость переносили в 96-луночный планшет и подвергали анализу посредством ЖХ-МС.

Биоаналитический анализ проводили с использованием ЖХ-МС. Разделение посредством ВЭЖХ производили на колонке XBridge C8, 2,5 мкм, 130 Å, 50 × 2,1 мм (Waters Corporation, Milford, MA). Перед помещением на них образцов колонки уравнивали в течение 1 часа. Подвижная фаза А (вода) и В (ацетонитрил) имели чистоту для ВЭЖХ. Скорость потока составляла 0,5 мл/мин, и колонку повторно уравнивали при 60% В в течение 2 минут до следующей инъекции. Масс-спектрометр API4000 использовали в режиме контроля селективных реакций (SRM, англ.: selected reaction monitoring) для определения аналита.

Первичные отношения площадей пиков ЖХ-МС (площадь пика аналита/площадь пика внутреннего стандарта) определяли с использованием программного продукта Analyst 1.5 (AB Sciex, Foster City, CA). Полумаксимальную эффективную концентрацию (EC50) для TVB-2640 определяли по следующим отношением площадей пиков вновь синтезированного пальмитата к гептадекановой кислоте. Все образцы анализировали в двух повторностях. Для каждого образца определяли оставшуюся активность FASN путем деления отношение площадей пика отдельного тестируемого образца на среднее отношение площадей пика для носителя. Полученный процент ингибирования аппроксимировали с использованием 3-параметрической модели в программном продукте GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA), где концентрацию ингибитора отображали в виде log<sub>10</sub> концентрации относительно процента активности. Если ингибирование было менее 50% при наибольшей тестируемой концентрации,

записывали, что значение EC50 было выше тестируемой концентрации.

**ТАБЛИЦА 2**

Соед.	IC50 в отнош. Hu FASN (мкМ)	IC50 в отнош. PMT (мкМ)
1	0,039	0,027

2	0,023	0,023
3	0,015	0,024
4	0,02	0,026
5	0,019	0,034
6	0,016	0,018
7	0,022	0,006
8	0,035	0,012
9		0,056
10		0,027
11		0,047

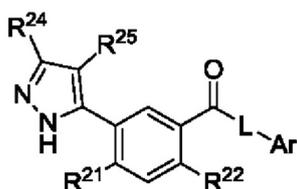
Данные, приведенные в ТАБЛИЦЕ 2, представляют собой среднее во времени значение для каждого анализа каждого соединения. Для некоторых соединений проводили несколько анализов в течение времени осуществления проекта. Таким образом, данные, приведенные в ТАБЛИЦЕ 2, включают данные, представленные в любом из приоритетных документов, а также данные анализов, полученные в данный период времени.

Несмотря на то, что в настоящем описании продемонстрированы и описаны предпочтительные аспекты настоящего описания, специалистам в данной области техники очевидно, что такие аспекты представлены только для примера. Специалисты в данной области техники смогут предложить множество вариаций, изменений и замен без отступления от настоящего описания. Следует понимать, что при осуществлении настоящего описания на практике могут быть использованы различные альтернативы приведенных здесь аспектов настоящего описания. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего описания, и что она охватывает способы и структуры, находящиеся в рамках данной формулы изобретения и их эквиваленты.

Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы было специально и отдельно указано, что каждая отдельная публикация или заявка включена посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру I



I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L-Ar представляет собой или ;

Ar представляет собой ;

R<sup>1</sup> представляет собой -CN или -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более галогенами;

каждый R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> представляет собой H или F;

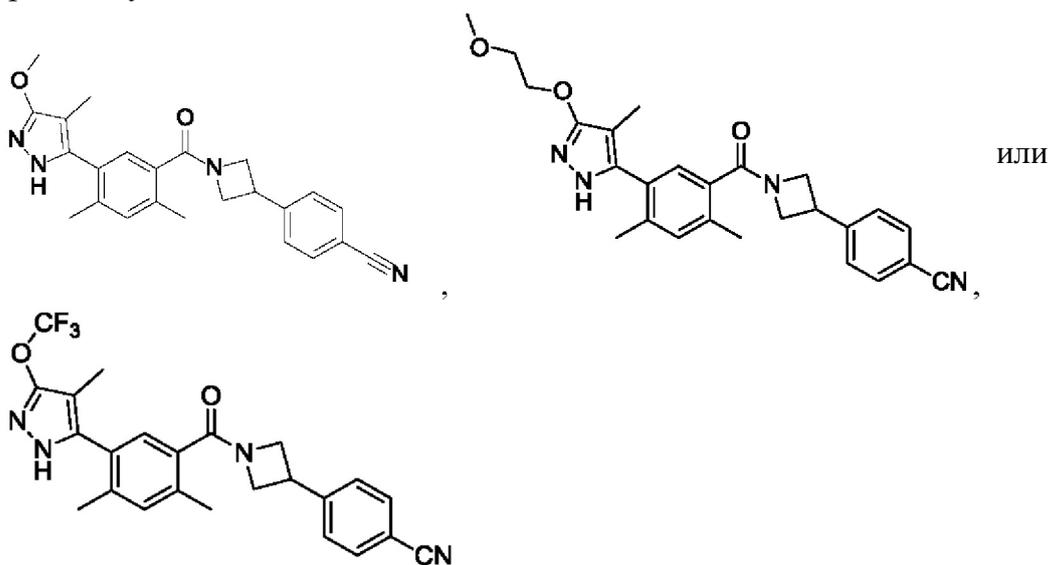
R<sup>21</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

R<sup>22</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;

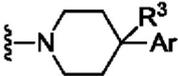
R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил) или -O-(4-6-членный гетероцикл), причем R<sup>24</sup> необязательно замещен одним или более гидроксилами или галогенами; и

R<sup>25</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

при этом указанное соединение не является



2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L-Ar представляет собой .

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L-Ar представляет собой 

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой  
5 Н.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой  
-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил).

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой  
10 -CN.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой  
-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более галогенами.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R<sup>21</sup> представляет собой  
15 -CH<sub>3</sub>.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R<sup>22</sup> представляет собой  
Н.

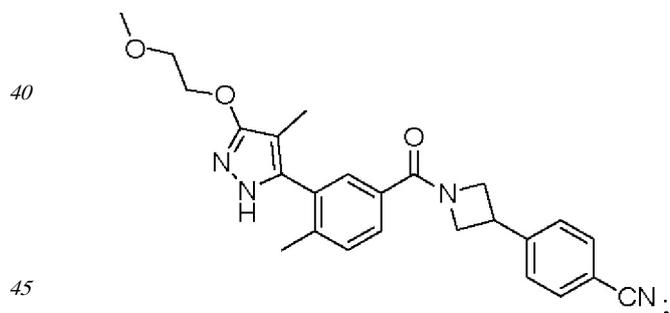
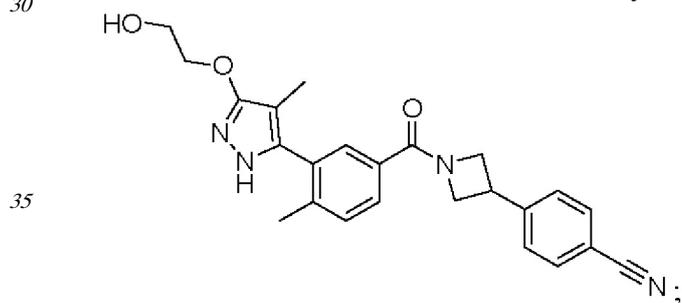
10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R<sup>22</sup> представляет собой  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил.

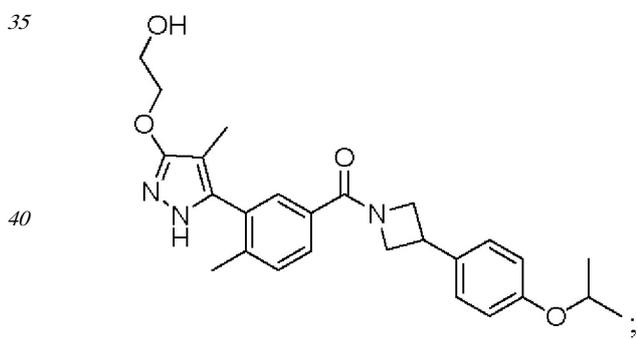
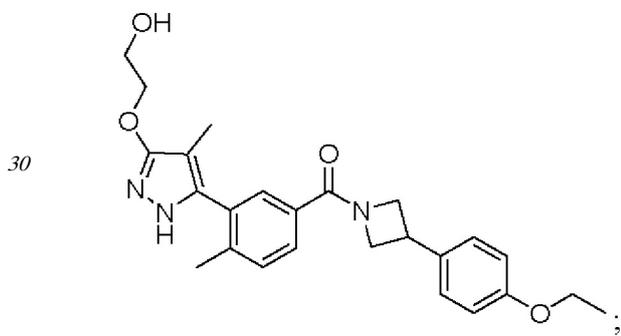
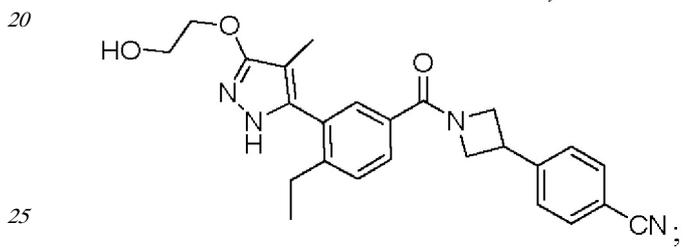
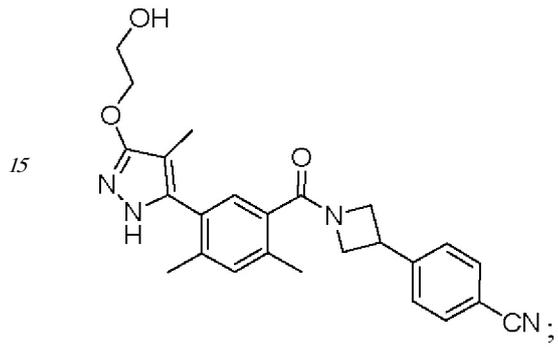
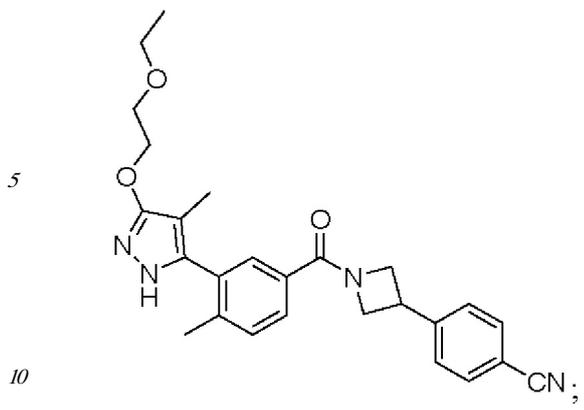
11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R<sup>24</sup> представляет собой  
-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), необязательно замещенный одним или более гидроксилами или  
галогенами.

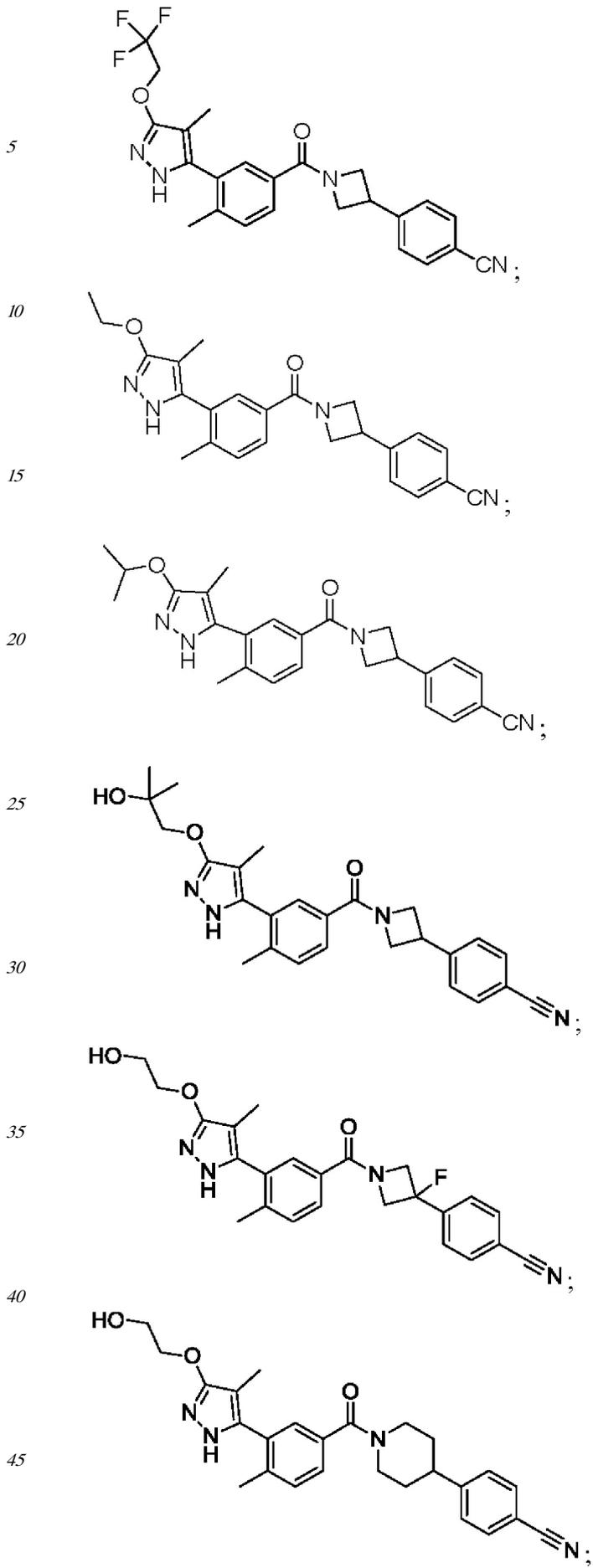
12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что R<sup>24</sup> представляет собой -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
25 алкил), необязательно замещенный одним или более гидроксилами.

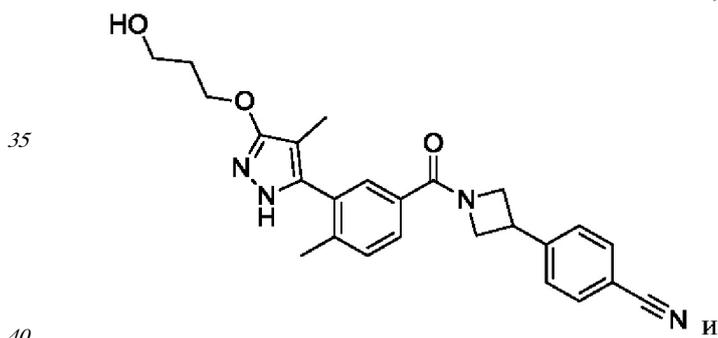
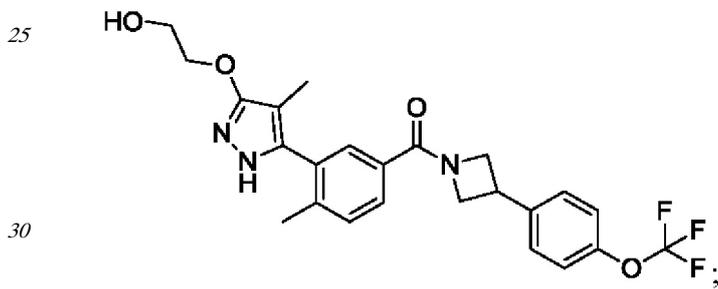
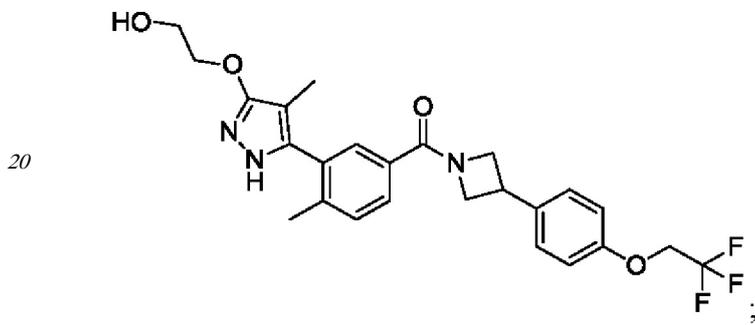
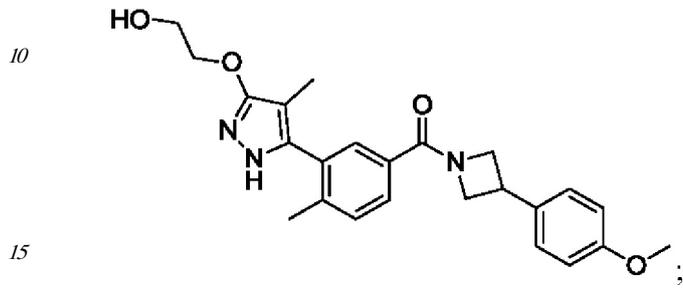
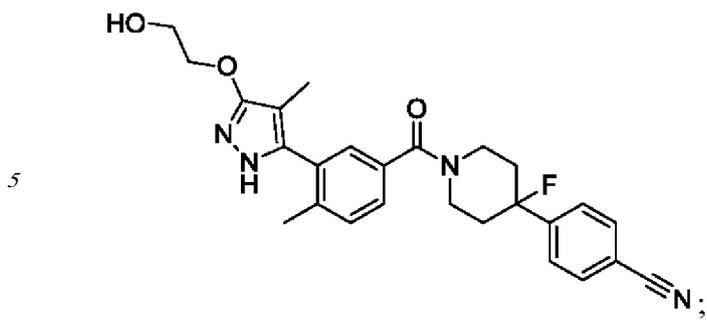
13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R<sup>25</sup> представляет собой  
-CH<sub>3</sub>.

14. Соединение по п. 1, имеющее одну из следующих структур:

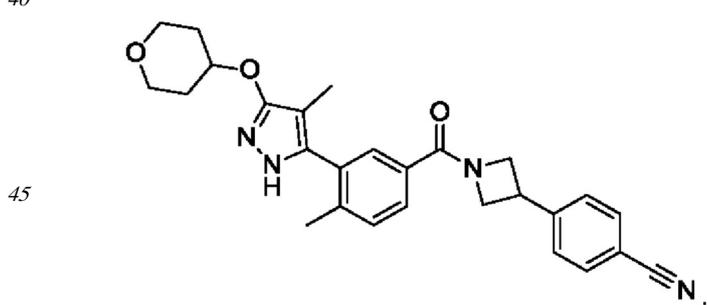








ИЛИ



15. Фармацевтическая композиция, ингибирующая синтазу жирных кислот (FASN), содержащая эффективное количество соединений по пп. 1-14 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

16. Способ лечения рака, характеризующегося нарушением регуляции пути синтазы жирных кислот, у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 15.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака груди; мантийноклеточной лимфомы; почечноклеточной карциномы; диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL); саркомы; рака яичников; опухолей эндометрия; мелкоклеточной карциномы; плоскоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы и аденокарциномы; рака легкого; рака толстой кишки; колоректальных опухолей; желудочных карцином; гепатоцеллюлярных опухолей; опухолей печени; первичных меланом; рака поджелудочной железы; карциномы предстательной железы; карциномы щитовидной железы; анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL); ангиомиолипом, ассоциированных с комплексом туберозного склероза (TSC) и спорадического лимфангиолейомиоматоза; рака головы и шеи; миелоидного лейкоза.

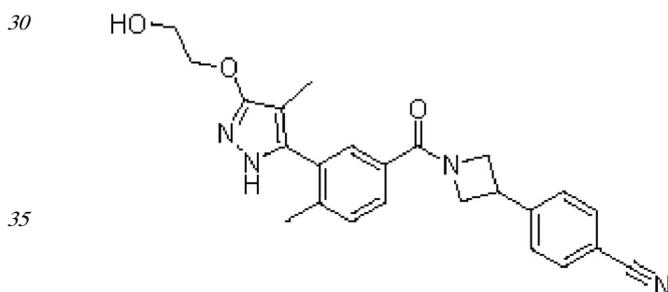
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак представляет собой рак груди, рак легкого, рак яичника, рак поджелудочной железы или рак толстой кишки.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы.

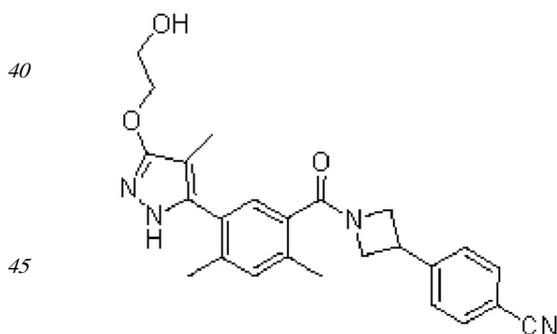
20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML); хронический миелолейкоз (CML); рабдомиосаркому; немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC) или фолликулярную карциному щитовидной железы.

21. Способ по п. 17, где рак представляет собой KRAS-мутированную колоректальную опухоль.

22. Соединение по п. 1, где соединение является

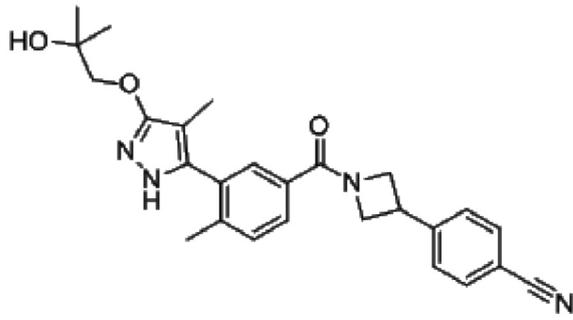


23. Соединение по п. 1, где соединение является



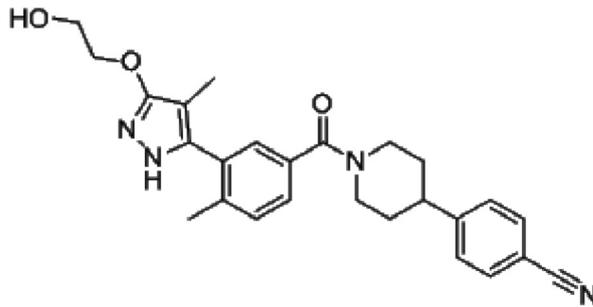
24. Соединение по п. 1, где соединение является

5



25. Соединение по п. 1, где соединение является

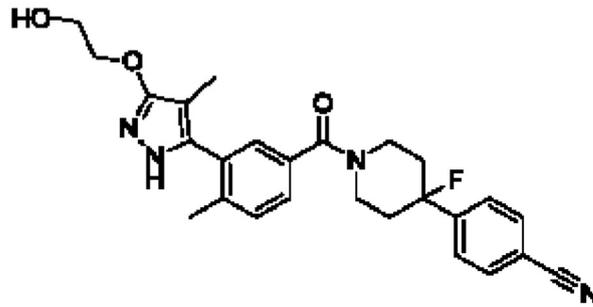
10



15

26. Соединение по п. 1, где соединение является

20



25

30

35

40

45